

(19)



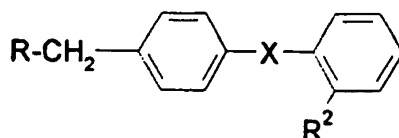
Europäisches Patentamt

European Patent Office

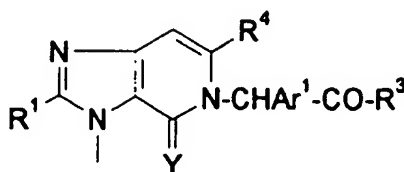
Office européen des brevets

(11) Veröffentlichungsnummer: **0 657 452 A1**

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG(21) Anmeldenummer: **94118416.0**(51) Int. Cl.⁶: **C07D 471/04, A61K 31/435,**
/(C07D471/04,235:00,221:00)(22) Anmeldetag: **23.11.94**(30) Priorität: **06.12.93 DE 4341453**(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
14.06.95 Patentblatt 95/24(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU NL
PT SE(71) Anmelder: **MERCK PATENT GmbH**
Frankfurter Strasse 250
D-64293 Darmstadt (DE)(72) Erfinder: **Mederski, Werner, Dr.**
Am Ohlenberg 29
D-64390 Erzhausen (DE)
Erfinder: **Dorsch, Dieter, Dr.**
Königsberger Strasse 17A**D-64372 Ober-Ramstadt (DE)**Erfinder: **Osswald, Mathias, Dr.****Katzenelnbogenweg 1****D-64673 Zwingenberg (DE)**Erfinder: **Beier, Norbert, Dr.****Georgenhäuser-Strasse 19****D-64354 Reinheim 5 (DE)**Erfinder: **Schelling, Pierre, Prof. Dr.****Bordenbergweg 17****D-64367 Mühlthal (DE)**Erfinder: **Minck, Klaus-Otto, Dr.****Büchestrasse 8****D-64372 Ober-Ramstadt (DE)**Erfinder: **Lues, Ingeborg, Dr.****Katharinenstrasse 2****D-64297 Darmstadt (DE)**(54) **Imidazopyridine.**(57) **Neue Imidazopyridinderivate der Formel I**

I

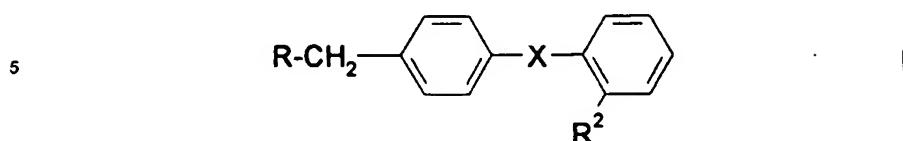
worin
R**EP 0 657 452 A1**

bedeutet und R¹, R², R³, R⁴, Ar¹, X und Y die in Patentanspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, sowie deren Salze zeigen Angiotensin II-antagonistische Eigenschaften und können zur Behandlung von Hypertension, Aldosteronismus, Herzinsuffizienz und erhöhtem Augeninnendruck sowie von Störungen des Zentralnervensy-

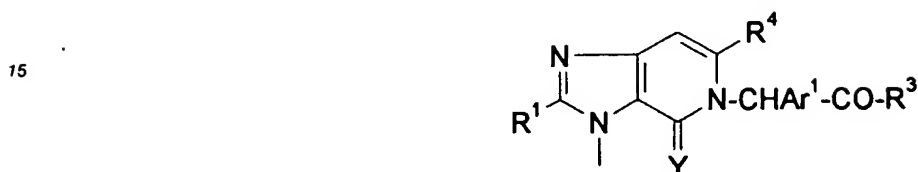
EP 0 657 452 A1

stems verwendet werden.

Die Erfindung betrifft neue Imidazopyridinderivate der Formel I



10 worin
R



- 20 R¹ A, Alkenyl oder Alkynyl mit jeweils bis zu 6 C-Atomen, C₃-C₇-Cycloalkyl-C_kH_{2k}- oder C₁-C₆-Alkyl, worin eine CH₂-Gruppe durch O oder S ersetzt ist,
R² H, COOH, COOA, CN, NO₂, NHCOR⁵, NHSO₂R⁵ oder 1H-5-Tetrazolyl,
R³ NR⁶R⁷, O-C₃-C₇-Cycloalkyl, OAr oder, falls Ar¹ Naphthyl bedeutet, auch OH oder OA,
25 R⁴ H oder Hal,
R⁵ Alkyl mit 1-5 C-Atomen, worin auch ein oder mehrere H-Atom(e) durch F ersetzt sein können,
R⁶ und R⁷ jeweils H, A, Alkenyl oder Alkynyl mit jeweils bis zu 6 C-Atomen, C₃-C₇-Cycloalkyl-C_kH_{2k}, Ar, ArC_nH_{2n}- oder Het,
30 R⁶ auch -CH₂COOA, -SO₂-A oder -SO₂-Ar,
R⁶ und R⁷ zusammen auch eine Alkylkette mit 2-5 C-Atomen, die ein-oder mehrfach durch Carbonylsauerstoff, A, Ar, Het, -CO-Ar, -COOA, -CO-N(A)₂, -CH₂OH, -SO₂-Ar und/oder -NH-CO-A substituiert und/oder durch O oder durch -NR⁸- unterbrochen und/oder mit einem Benzolring kondensiert sein kann,
35 R⁸ H, A, Ar, CHO, COOA, Het oder SO₂-Ar,
X fehlt, -NH-CO-, -CO-NH-, -O-CH(COOH)-, -NH-CH(COOH)-, -NA-CH(COOH)-, -CH=C-(COOH)-, -CH=C(CN)- oder -CH=C(1H-5-tetrazolyl)-,
Y O oder S,
A Alkyl mit 1-6 C-Atomen,
40 Ar und Ar¹ jeweils unsubstituierte oder durch R⁵, OR⁵, COOH, COOA, CN, NO₂, NH₂, NHCOR⁵, NHSO₂R⁵, Hal oder 1H-5-Tetrazolyl mono- oder disubstituierte Phenylgruppen oder Naphthylgruppen,
Het einen fünf- oder sechsgliedrigen heteroaromatischen Rest mit 1 bis 3 N-, O- und/oder S-Atomen, der auch mit einem Benzol- oder Pyridinring kondensiert und/oder ein- oder mehrfach durch A substituiert sein kann,
45 Hal F, Cl, Br oder I,
k 0, 1, 2, 3 oder 4 und
n 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 bedeuten,

sowie ihre Salze.

50 Ähnliche Verbindungen sind aus der EP-A2-0400 974 bekannt.

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit wertvollen Eigenschaften aufzufinden, insbesondere solche, die zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden können.

Es wurde gefunden, daß die Verbindungen der Formel 1 und ihre Salze bei guter Verträglichkeit sehr wertvolle pharmakologische Eigenschaften besitzen. Insbesondere zeigen sie angiotensin II-antagonistische Eigenschaften und können daher als Arzneimittelwirkstoffe zur Prophylaxe und/oder Therapie von Herz-, 55 Kreislauf- und Gefäßkrankheiten, vor allem zur Behandlung der angiotensin II-abhängigen Hypertension, des Aldosteronismus, der Herzinsuffizienz und des erhöhten Augeninnendrucks sowie von Störungen des Zentralnervensystems eingesetzt werden, ferner von Hypertrophie und Hyperplasie der Blutgefäße und des

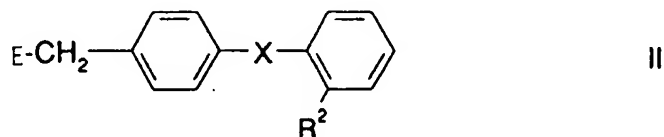
Herzens, Angina pectoris, Herzinfarkt, Schlaganfall, Restenosen nach Angioplastie oder Bypass-Operationen, von ischämischen peripheren Durchblutungsstörungen, Arteriosklerose, Glaukomen, macularer Degeneration, Hyperurikämie, Nierenfunktionsstörungen, z.B. Nierenversagen, Nephropathia diabetica, Retinopathia diabetica, Psoriasis, von gastrointestinalen Erkrankungen, Blasenkrankungen, Lungenödemen, chronischer Bronchitis, angiotensin II-vermittelten Störungen in weiblichen Fortpflanzungsorganen, Wahrnehmungsstörungen, z.B. Demenz, Amnesie, Gedächtnisstörungen, Angstzuständen, Depression, Epilepsie, des Parkinson-Syndroms und/oder der Bulimie.

Diese Wirkungen können nach üblichen in vitro- oder in vivo-Methoden ermittelt werden, wie sie z.B. in der US-PS 4 880 804, der US-PS 5 036 048 und der WO 91/14367 beschrieben sind, ferner von A.T. Chiu et al., J. Pharmacol. Exp. Therap. 250, 867-874 (1989), und von P.C. Wong et al., *ibid* 252, 719-725 (1990; in vivo, an Ratten).

Insbesondere haben diese Verbindungen eine hohe Affinität zum AT₁- und zum AT₂-Rezeptor, feststellbar z.B. an der Nebennierenmedulla von Ratten nach S. Whitebread et al., Biochem. Biophys. Res. Commun. 163, 284-291 (1989) sowie nach A.T. Chiu et al., Eur. J. Pharmacol. 170, 117-118 (1989). Außerdem weisen die Verbindungen einen funktionellen Antagonismus am AT₁-Rezeptor auf.

Gegenstand der Erfindung sind die Verbindungen der Formel I und ihre Salze sowie ein Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen sowie ihrer Salze, dadurch gekennzeichnet, daß man

(a) eine Verbindung der Formel II



worin

E Cl, Br, I oder eine freie oder reaktionsfähig funktionell abgewandelte OH-Gruppe bedeutet und

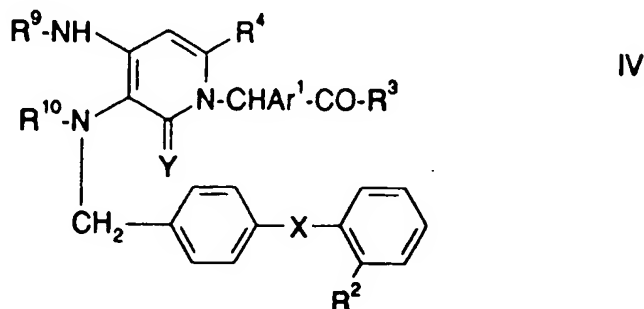
R² und X die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, mit einer Verbindung der Formel III

H-R III

worin

R die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat, umgesetzt oder

(b) eine Verbindung der Formel IV



worin

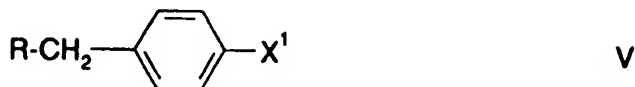
R⁹ R¹-CO oder H und

R¹⁰ H (falls R⁹ R¹-CO ist) oder R¹-CO (falls R⁹ H ist)

bedeuten und

R¹, R², R³, R⁴, X und Y die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,
mit einem cyclisierenden Mittel behandelt,
oder

- (c) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin X -NH-CO- oder -CO-NH- bedeutet, eine
5 Verbindung der Formel V



10

worin

X' NH₂ oder COOH bedeutet und

R die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat

- 15 oder ein reaktionsfähiges Derivat dieser Verbindung mit einer Verbindung der Formel VI



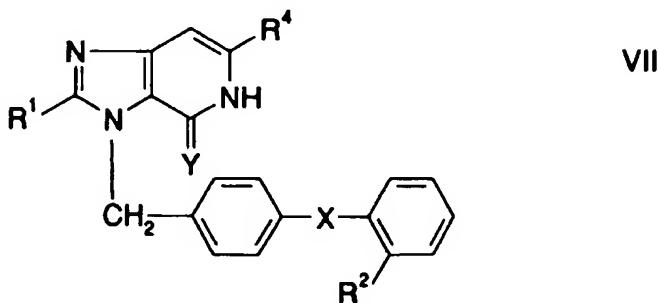
20

worin

25 X2 COOH (falls X' NH₂ ist) oder NH₂ (falls X' COOH ist) bedeutet und

R2 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,

oder mit einem reaktionsfähigen Derivat dieser Verbindung umgesetzt oder
(d) eine Verbindung der Formel VII



35

40

worin

R¹, R², R⁴, X und Y die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

- 45 mit einer Verbindung der Formel VIII



worin

- 50 R³, Ar¹ und E die in Anspruch 1 bzw. 3 angegebenen Bedeutungen haben,
umsetzt oder

(e) eine Carbonsäure, die der Formel I entspricht, aber an Stelle des Restes R³ eine OH-Gruppe enthält
(oder eines ihrer funktionellen Derivate) mit einer Verbindung der Formel H-R³ (worin R³ die angegebene
Bedeutung hat, jedoch nicht OH bedeutet) umsetzt oder

- 55 (f) eine Verbindung der Formel I aus einem ihrer funktionellen Derivate durch Behandeln mit einem
solvolysierenden oder hydrogenolysierenden Mittel in Freiheit setzt,

und/oder daß man in einer Verbindung der Formel I einen oder mehrere Rest(e) R und/oder R² in einen
oder mehrere andere Reste R und/oder R² umwandelt und/oder eine Base oder Säure der Formel I in eines

ihrer Salze umwandelt.

Vor- und nachstehend haben die Reste bzw. Parameter R, R¹ bis R¹⁰, X, Y, A, Ar, Ar¹, Het, Hal, k, n, E, X¹ und X² die bei den Formeln I bis VI angegebenen Bedeutungen, falls nicht ausdrücklich etwas anderes angegeben ist.

5 In den vorstehenden Formeln hat A 1-6, vorzugsweise 1, 2, 3 oder 4 C-Atome. A bedeutet vorzugsweise Methyl, weiterhin Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl, oder tert.-Butyl, ferner auch Pentyl. 1-, 2- oder 3-Methylbutyl, 1,1-, 1,2- oder 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Methylpentyl, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- oder 3,3-Dimethylbutyl, 1- oder 2-Ethylbutyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, 1,1,2- oder 1,2,2-Trimethylpropyl. Alkenyl steht vorzugsweise für Vinyl, 1 oder 2-Propenyl, 1-
10 Butenyl, ferner 1-Pentenyl oder 1-Hexenyl. Alkinyl steht vorzugsweise für Ethinyl, 1- oder 2-Propinyl, ferner 1-Butinyl, 1-Pentinyl oder 1-Hexinyl. Falls mehrere Reste A, Alkenyl oder Alkinyl in einer Verbindung der Formel I vorhanden sind, so können sie gleich oder voneinander verschieden sein.

Hal bedeutet vorzugsweise F, Cl oder Br, aber auch J.

R ist ein von 3H-Imidazo[4,5-c]pyridin ("3H-IP") abgeleiteter Rest, genauer 2-R¹-4-(thi)oxo-5-R³-6-R⁴-
15 4,5-dihydro-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-3-yl.

Ar und Ar¹ sind vorzugsweise unsubstituiertes, ferner - wie angegeben - monosubstituiertes Phenyl, im einzelnen bevorzugt Phenyl, o-, m- oder p-Tolyl, o-, m- oder p-Ethylphenyl, o-, m- oder p-Trifluormethylphenyl, o-, m- oder p-Methoxyphenyl, o-, m- oder p-Ethoxyphenyl, o-, m- oder p-(Difluormethoxy)-phenyl, o-, m- oder p-(Trifluormethoxy)-phenyl, o-, m- oder p-Carboxyphenyl, o-, m- oder p-Methoxycarbonylphenyl, o-,
20 m- oder p-Ethoxycarbonylphenyl, o-, m- oder p-Cyanphenyl, o-, m- oder p-Nitrophenyl, o-, m- oder p-Aminophenyl, o-, m- oder p-Acetamidophenyl, o-, m- oder p-Trifluoracetamidophenyl, o-, m- oder p-Methylsulfonamidophenyl, o-, m- oder p-Trifluormethylsulfonamidophenyl, o-, m- oder p-Fluorphenyl, o-, m- oder p-Chlorphenyl, o-, m- oder p-Bromphenyl, o-, m- oder p-(1H-5-Tetrazolyl)-phenyl, ferner bevorzugt 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dimethylphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dimethoxyphenyl sowie 1-
25 oder 2-Naphthyl.

Het ist vorzugsweise 2- oder 3-Furyl, 2- oder 3-Thienyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Imidazolyl, 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl, 2-, 4- oder 5-Oxazolyl, 3-, 4- oder 5-Isoxazolyl, 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, 3-, 4- oder 5-Isotiazolyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidinyl, weiterhin bevorzugt 1,2,3-Triazol-1-, -4- oder -5-yl, 1,2,4-Triazol-1-, -3- oder -5-yl, 1,2,3-Oxadiazol-4- oder -5-yl, 1,2,4-Oxadiazol-
30 3- oder -5-yl, 1,3,4-Thiadiazol-2- oder -5-yl, 1,2,4-Thiadiazol-3- oder -4-yl, 1,2,3-Thiadiazol-4- oder -5-yl, 3- oder 4-Pyridazinyl, Pyrazinyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzofuryl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzothienyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indolyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Isoindolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Benzimidazolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzopyrazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzoxazolyl, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisoxazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzthiazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisothiazolyl, 4-, 5-, 6- oder 7-Benz-2, 1,3-oxadiazolyl, 2-,
35 , 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinolinyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Ischinolinyl, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Cinnolinyl, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinazolinyl, 1H-1-, -2-, -5-, -6- oder -7-Imidazo[4,5-b]pyridyl, 3H-2-, -3-, -5-, -6- oder -7-Imidazo[4,5-b]pyridyl, 1H-1-, -2-, -4-, -6- oder -7-Imidazo[4,5-c]pyridyl, 3H-2-, -3-, -4-, -6- oder -7-Imidazo[4,5-c]pyridyl.

In den Begriff "Het" eingeschlossen sind auch die homologen Reste, in denen der heteroaromatische
40 Ring durch eine oder mehrere, vorzugsweise 1 oder 2, A-Gruppen, vorzugsweise Methyl- und/oder Ethylgruppen substituiert ist, z.B. 3-, 4- oder 5-Methyl-2-furyl, 2-, 4- oder 5-Methyl-3-furyl, 2,4-Dimethyl-3-furyl, 3-, 4- oder 5-Methyl-2-thienyl, 3-Methyl-5-tert.-butyl-2-thienyl, 2-, 4- oder 5-Methyl-3-thienyl, 2- oder 3-Methyl-1-pyrrolyl, 1-, 3-, 4- oder 5-Methyl-2-pyrrolyl, 3,5-Dimethyl-4-ethyl-2-pyrrolyl, 2-, 4- oder 5-Methyl-1-imidazolyl, 4-Methyl-5-pyrazolyl, 4- oder 5-Methyl-3-isoxazolyl, 3- oder 5-Methyl-4-isoxazolyl, 3- oder 4-
45 Methyl-5-isoxazolyl, 3,4-Dimethyl-5-isoxazolyl, 4- oder 5-Methyl-2-thiazolyl, 4- oder 5-Ethyl-2-thiazolyl, 2- oder 5-Methyl-4-thiazolyl, 2- oder 4-Methyl-5-thiazolyl, 2,4-Dimethyl-5-thiazolyl, 3-, 4-, 5- oder 6-Methyl-2-pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Methyl-3-pyridyl, 2- oder 3-Methyl-4-pyridyl, 4-Methyl-2-pyrimidinyl, 4,5-Dimethyl-2-pyrimidinyl, 2-, 5- oder 6-Methyl-4-pyrimidinyl, 2,6-Dimethyl-4-pyrimidinyl, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Methyl-2-benzofuryl, 2-Ethyl-3-benzofuryl, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Methyl-2-benzothienyl, 3-Ethyl-2-benzothienyl, 1-, 2-,
50 4-, 5-, 6- oder 7-Methyl-3-indolyl, 1-Methyl-5- oder 6-benzimidazolyl, 1-Ethyl-5- oder 6-benzimidazolyl.

Die Gruppen -C_kH_{2k}- und C_nH_{2n}- sind vorzugsweise geradkettig und stehen somit bevorzugt für -(CH₂)_n- und -(CH₂)_k-, insbesondere für -CH₂-, ferner für -CH₂CH₂-, -(CH₂)₃-, -(CH₂)₄-, -(CH₂)₅- oder -(CH₂)₆-, aber auch z.B. für -CH(CH₃)-, -CH₂-CH(CH₃)- oder -C(CH₃)₂-. Der Parameter k kann bevorzugt auch 0 sein, so daß die Gruppe -C_kH_{2k}- fehlt.

55 Der Rest R¹ ist vorzugsweise geradkettig und steht bevorzugt für A, insbesondere Ethyl, Propyl oder Butyl, ferner Methyl, Pentyl oder Hexyl, sowie für Cycloalkyl mit 3-7 C-Atomen, insbesondere Cyclopropyl, ferner Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, weiterhin insbesondere für Alkenyl mit vorzugsweise 3-6 C-Atomen, vor allem Allyl oder 1-Propenyl, ferner 1-Butenyl, 1-Pentenyl oder 1-Hexenyl; für Alkinyl

mit vorzugsweise 3-6 C-Atomen, vor allem Propargyl oder 1-Propinyl, ferner 1-Butinyl, 1-Pentinyl oder 1-Hexinyl; für Cycloalkylalkyl mit vorzugsweise 4-8 C-Atomen, vor allem Cyclopropylmethyl, 1- oder 2-Cyclopropylethyl, ferner Cyclobutylmethyl, Cyclopentylmethyl, Cyclohexylmethyl; für Alkoxy mit vorzugsweise 1-4 C-Atomen wie Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Butoxy, Isobutoxy; für Alkoxyalkyl mit vorzugsweise 2-5 C-Atomen wie Methoxymethyl, Ethoxymethyl, Propoxymethyl, 2-Methoxyethyl, 3-Methoxypropyl, 2-Ethoxyethyl; für Alkylthio mit vorzugsweise 1-4 C-Atomen wie Methylthio, Ethylthio, Propylthio, Butylthio, Isobutylthio; für Alkylthioalkyl mit vorzugsweise 2-5 C-Atomen wie Methylthiomethyl, Ethylthiomethyl, Propylthiomethyl, 2-Methylthio-ethyl, 3-Methylthio-propyl, 2-Ethylthio-ethyl.

Der Rest R² ist vorzugsweise 1H-5-Tetrazolyl, ferner bevorzugt COOH, COOCH₃, COOC₂H₅, CN oder NHSO₂CF₃.

Der Rest R³ steht bevorzugt für NR⁶R⁷, insbesondere NH₂; NHA wie Methylamino, Ethylamino, Propylamino, Isopropylamino, Butylamino, Pentylamino, Hexylamino; N(A)₂ wie Dimethylamino, Methyl-ethylamino, Diethylamino, Dipropylamino, Diisopropylamino, Dibutylamino; NHA_r wie Anilino; NAA_r wie N-Methyl-anilino, N-Ethyl-anilino, N-Propyl-anilino, N-Isopropyl-anilino, N-Butyl-anilino, N-Pentyl-anilino; Bis-cycloalkylalkylamino wie Bis-(cyclopropylmethyl)amino; unsubstituiertes oder wie angegeben substituiertes Alkylenimino wie Aziridino, Pyrrolidino, Piperidino, 2,6-Dimethylpiperidino, 1,2,3,4-Tetrahydro-chinolino; Morpholino; 4-R⁸-piperazino wie Piperazino, 4-A-piperazino, z.B. 4-Methyl-piperazino, 4-Ar-piperazino, z.B. 4-Phenyl-piperazino, 4-Formyl-piperazino, 4-Alkoxy-carbonyl-piperazino, z.B. 4-Ethoxy-carbonyl-piperazino oder 4-tert.-Butoxy-carbonyl-piperazino. Ferner steht R³ bevorzugt für O-C₃-C₇-Cycloalkyl wie O-Cyclopropyl, O-Cyclobutyl, O-Cyclopentyl oder O-Cyclohexyl oder O-Ar wie O-Phenyl. Falls Ar¹ Naphthyl bedeutet, kann R³ auch für OH oder OA stehen, z.B. für O-Methyl, O-Ethyl, O-Propyl oder O-Isopropyl.

Der Rest R⁴ ist bevorzugt H, aber auch F, Cl, Br oder I.

Die Reste R⁵ und R⁸ enthalten bevorzugt 1, 2 oder 3-C-Atome und bedeuten vorzugsweise Methyl, Ethyl, Trifluormethyl, Pentafluorethyl, 2,2,2-Trifluorethyl oder 3,3,3-Trifluorpropyl. Falls eine Verbindung der Formel I zwei Reste R⁵ enthält, so können diese gleich oder voneinander verschieden sein.

Die Reste R⁶ und R⁷ stehen vorzugsweise für H oder A, R⁶ steht zusätzlich bevorzugt für Ar oder Ar-C_nH_{2n}.

Weitere bevorzugte Gruppen -NR⁶R⁷ sind diejenigen, in denen R⁶ und R⁷ zusammen eine Alkylkette mit 2-5 C-Atomen bedeuten, die wie angegeben substituiert und/oder durch O oder durch -NR⁸- unterbrochen sein kann. Besonders bevorzugte Gruppen -NR⁶R⁷ dieser Art sind z.B. Aziridino, Pyrrolidino, Piperidino, Morpholino, Piperazino, 2-Oxo-pyrrolidino, 2-Alkoxy-carbonyl-pyrrolidino (worin die Alkoxygruppe 1-4 C-Atome enthält) wie 2-Methoxy-carbonyl-pyrrolidino oder 2-Ethoxy-carbonyl-pyrrolidino, 2- oder 3-Alkanoylamino-pyrrolidino wie 2- oder 3-Acetamido-pyrrolidino, 2-, 3- oder insbesondere 4-Oxo-piperidino, 2-, 3- oder insbesondere 4-Ar-piperidino wie 2-, 3- oder 4-Phenyl-piperidino, 4-o-, 4-m oder 4-p-Methoxyphenyl-piperidino, 4-o-, 4-m- oder 4-p-Nitrophenyl-piperidino, 4-o-, 4-m- oder 4-p-Chlorphenyl-piperidino, 3-Hydroxymethyl-4-p-chlorphenyl-piperidino, 2-, 3- oder 4-(2-Thienyl)-piperidino, 2-, 3- oder 4-N,N-Dimethylcarbamoyl-piperidino, 2-, 3- oder 4-N,N-Diethylcarbamoyl-piperidino, 2-, 3- oder 4-Benzoyl-piperidino, 2-, 3- oder 4-p-Methoxybenzoyl-piperidino, 4-Methylpiperazino, 4-Formylpiperazino, 4-Phenylpiperazino, 4-o-, 4-m- oder 4-p-Methoxyphenyl-piperazino, 4-o-, 4-m- oder 4-p-Nitrophenyl-piperazino, 4-o-, 4-m- oder 4-p-Chlorphenyl-piperazino, 4-(2-Pyrimidinyl)-piperazino, 4-Methoxy-carbonyl-piperazino, 4-Ethoxy-carbonyl-piperazino, 4-BOC-piperazino, 4-Phenylsulfonyl-piperazino, 4-p-Tolylsulfonyl-piperazino, 4-o-, 4-m- oder 4-p-Fluorphenylsulfonyl-piperazino.

k ist vorzugsweise 0 oder 1.

n ist vorzugsweise 1, ferner bevorzugt 2, 3 oder 4.

Der Rest X fehlt vorzugsweise oder bedeutet vorzugsweise -NH-CO- oder -CO-NH-.

Der Rest Y ist vorzugsweise O, aber auch S.

Die Verbindungen der Formel I können ein oder mehrere chirale Zentren besitzen und daher in verschiedenen - optisch-aktiven oder optisch-inaktiven - Formen vorkommen. Die Formel I umschließt alle diese Formen.

Dementsprechend sind Gegenstand der Erfindung insbesondere diejenigen Verbindungen der Formel I, in denen mindestens einer der genannten Reste eine der vorstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat. Einige bevorzugte Gruppen von Verbindungen können durch die folgenden Teilformeln Ia bis Ih ausgedrückt werden, die der Formel I entsprechen und worin die nicht näher bezeichneten Reste die bei Formel I angegebenen Bedeutungen haben, worin jedoch:

in Ia X fehlt;

in Ib X -NH-CO- bedeutet;

in Ic X -CO-NH- bedeutet;

in Id X -O-CH(COOH)- bedeutet;

in Ie X -NH-CH(COOH)- bedeutet;
 in If X -CH = C(COOH)- bedeutet;
 in Ig X -CH = C(CN)- bedeutet;
 in Ih X -CH = C(1H-5-tetrazolyl)- bedeutet.

5 Verbindungen der Formel Ia sind besonders bevorzugt.

Weiterhin sind bevorzugt:

Verbindungen der Formeln Ii sowie Iai bis Ihi, die den Verbindungen der Formeln I sowie Ia bis Ih entsprechen, worin jedoch zusätzlich Y ein O-Atom bedeutet;

10 Verbindungen der Formeln Ij, Iaj bis Iij, sowie Iaij bis Ihij, die den Formeln I, Ia bis Ii sowie Iai bis Ihi entsprechen, worin jedoch zusätzlich R⁴ H bedeutet;

Verbindungen der Formeln Ik, Iak bis Ijk, Iaik bis Ihik, Iajk bis Iijk sowie Iaijk bis Ihijk, die den Formeln I, Ia bis Ij, Iai bis Ihi, Iaj bis Iij sowie Iaij bis Ihij entsprechen, worin jedoch zusätzlich R² CN oder 1H-5-Tetrazolyl bedeutet.

15 Unter diesen sind diejenigen Verbindungen bevorzugt, worin R¹ A oder Alkenyl mit jeweils 2-6, insbesondere 2, 3 oder 4 C-Atomen oder Cyclopropyl und/oder Ar¹ Phenyl bedeuten.

Weitere bevorzugte Gruppen von Verbindungen entsprechen der Formel I sowie den anderen vorstehend genannten Formeln, worin jedoch der Rest R³ folgende Bedeutungen hat:

- (a) NR⁶R⁷,
- (b) NH₂, NHA oder N(A)₂,
- 20 (c) Pyrrolidino, Piperidino oder Morpholino,
- (d) 4-R⁸-piperazino,
- (e) NHA₂ oder NAA₂,
- (f) -O-C₃-C₇-Cycloalkyl.

Ein kleine ausgewählte Gruppe bevorzugter Verbindungen entspricht der Formel I, worin

- 25 R¹ A oder Cyclopropyl,
- R² 1H-5-Tetrazolyl,
- R³ NH₂, NHA, N(A)₂, NAA₂, Pyrrolidino, Piperidino, Morpholino, 4-R⁸-piperazino, oder O-C₃-C₇-Cycloalkyl,
- R⁴ H,
- 30 R⁸ A, CHO oder COOA,
- Y O und
- Ar und Ar¹ jeweils Phenyl bedeuten und
- X fehlt.

Die Verbindungen der Formel I und auch die Ausgangsstoffe zu ihrer Herstellung werden im übrigen 35 nach an sich bekannten Methoden hergestellt, wie sie in der Literatur (z.B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart; insbesondere aber in der EP-A2-O 400 974 und in der US-PS 4-880 804) beschrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, die für die genannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.

40 Die Ausgangsstoffe können, falls erwünscht, auch in situ gebildet werden, so daß man sie aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort weiter zu den Verbindungen der Formel I umsetzt.

Die Verbindungen der Formel I können erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel II mit Verbindungen der Formel III umsetzt. Besonders die Biphenyl-derivate der Formel I (worin X fehlt) sind auf diesem Wege gut erhältlich.

45 In den Verbindungen der Formel II bedeutet E vorzugsweise Cl, Br, I oder eine reaktionsfähig funktionell abgewandelte OH-Gruppe wie Alkylsulfonyloxy mit 1-6 C-Atomen (bevorzugt Methylsulfonyloxy) oder Arylsulfonyloxy mit 6-10 C-Atomen (bevorzugt Phenyl- oder p-Tolylsulfonyloxy).

Die Umsetzung von II mit III erfolgt zweckmäßig, indem man Zunächst III durch Behandeln mit einer Base in ein Salz umwandelt, z.B. mit einem Alkalimetallalkoholat wie CH₃ONa oder K-tert.-Butylat in einem 50 Alkohol wie Methanol oder tert.-Butanol oder mit einem Alkalimetallhydrid wie NaH oder einem Alkalimetallalkoholat in Dimethylformamid (DMF), und dieses dann in einem inerten Lösungsmittel, z.B. einem Amid wie DMF, N-Methylpyrrolidon oder Dimethylacetamid oder einem Sulfoxid wie Dimethylsulfoxid (DMSO), mit II umsetzt, zweckmäßig bei Temperaturen zwischen -20 und 100°, vorzugsweise zwischen 10 und 30°. Als Basen eignen sich auch Alkalimetall-hydrogencarbonate wie NaHCO₃ oder KHCO₃.

55 Die Verbindungen der Formel I sind weiterhin durch Cyclisierung von Verbindungen der Formel IV erhältlich. Diese Cyclisierung gelingt zweckmäßig durch Erhitzen mit Polyphosphorsäure, Essigsäure oder Diglyme auf Temperaturen zwischen etwa 80 und 180°, vorzugsweise zwischen 120 und 160°.

Säureamide der Formel I ($X = -NH-CO-$ oder $-CO-NH-$) sind ferner erhältlich durch Umsetzung von Verbindungen der Formel V (oder ihrer reaktionsfähigen Derivate) mit Verbindungen der Formel VI (oder ihrer reaktionsfähigen Derivate).

Als reaktionsfähige Derivate der Carbonsäuren der Formeln V und VI (X^1 bzw. $X^2 = COOH$) eignen sich vorteilhaft die entsprechenden Chloride, Bromide oder Anhydride. Die Umsetzung erfolgt zweckmäßig in Gegenwart eines inerten Lösungsmittel, z.B. eines halogenierten Kohlenwasserstoffs wie Dichlormethan, Chloroform, Trichlorethen oder 1,2-Dichlorethan oder eines Ethers wie Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan, bei Temperaturen zwischen 0 und 150°, vorzugsweise zwischen 20 und 80°. Setzt man Säurehalogenide um, so empfiehlt sich der Zusatz einer Base, z.B. eines tertiären Amins wie Triethylamin, Pyridin oder 4-Dimethylaminopyridin.

Die Verbindungen der Formel I können auch durch Reaktion einer Verbindung der Formel VII (entsprechend der Formel I, aber H an Stelle von $-CHAr^1-COR^3$) mit einer Verbindung der Formel VIII erhalten werden. Man arbeitet dabei bevorzugt in einem inerten Lösungsmittel, z.B. einem Säureamid wie DMF, N-Methylpyrrolidon, 1,3-Dimethyl-2-oxo-hexahydropyrimidin oder Phosphorsäure-hexamethyl-triamid, einem Alkohol wie Methanol oder tert.-Butanol, einem Ether wie THF oder einem halogenierten Kohlenwasserstoff wie Dichlormethan oder Gemischen davon als Lösungsmittel und/oder in Gegenwart eines Alkalimetallalkoholats wie Natriummethylat oder Kalium-tert.-butylat, eines Alkalimetallhydrids wie Natrium- oder Kaliumhydrid, eines Alkalimetallcarbonats wie Natrium- oder Kaliumcarbonat, eines Alkalimetallbicarbonats wie Natrium- oder Kaliumbicarbonat oder eines tertiären Amins wie Triethylamin oder Ethyldiisopropylamin bei Temperaturen zwischen etwa -30 und 200, vorzugsweise zwischen 20 und 60°.

Verbindungen der Formel I können auch erhalten werden durch Umsetzung von Carbonsäuren, die der Formel I entsprechen, aber an Stelle des Restes R^3 eine OH-Gruppe enthalten, mit Verbindungen der Formel $H-R^3$ (worin jedoch R^3 von OH verschieden ist). Dabei arbeitet man zweckmäßig nach üblichen Methoden der Peptid-Synthese, wie sie z.B. in Houben-Weyl, 1.c., Band 15/II, Seiten 1-806 (1974) beschrieben sind.

Die Reaktion gelingt vorzugsweise in Gegenwart eines Dehydratisierungsmittels, z.B. eines Carbodiimids wie N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid ("DCCI"), 1,1'-Carbonyl-diimidazol oder N-3-Dimethylaminopropyl-N'-ethyl-carbodiimid ("DAPECI"), ferner Propanphosphonsäureanhydrid (vgl. Angew.Chem. 92, 129 (1980)), Diphenylphosphorylazid oder 2-Ethoxy-N-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin, in einem inerten Lösungsmittel, z.B. einem halogenierten Kohlenwasserstoff wie Dichlormethan, einem Ether wie THF oder Dioxan, einem Amid wie DMF oder Dimethylacetamid, einem Nitril wie Acetonitril, bei Temperaturen zwischen etwa -10 und 40, vorzugsweise zwischen 0 und 30°.

An Stelle der Carbonsäuren können auch geeignete reaktionsfähige Derivate dieser Stoffe in die Reaktion eingesetzt werden, z.B. solche, in denen reaktive Gruppen intermediär durch Schutzgruppen blockiert sind. Die Säuren können z.B. in Form ihrer aktivierten Ester verwendet werden, die zweckmäßig in situ gebildet werden, z.B. durch Zusatz von 1-Hydroxy-benzotriazol oder N-Hydroxysuccinimid.

Weiterhin kann man eine Verbindung der Formel I durch Solvolyse (z.B. Hydrolyse) oder Hydrogenolyse aus einem ihrer funktionellen Derivate in Freiheit setzen.

So kann man Carbonsäuren der Formel I, worin $X = -O-CH(COOH)-$, $-NH-CH(COOH)-$, $-NA-CH(COOH)-$ oder $-CH=C(COOH)-$ bedeutet, erhalten durch Verseifung entsprechender Alkylester, z.B. mit NaOH oder KOH in wässriger Lösung mit oder ohne Zusatz eines inerten organischen Lösungsmittels wie Methanol, Ethanol, THF oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 0 und 100°, oder durch Hydrogenolyse entsprechender Benzylester, z.B. an Pd-Kohle bei Drucken zwischen 1 und 200 bar und bei Temperaturen zwischen 0 und 100° in einem der angegebenen inerten Lösungsmittel.

Ferner ist es möglich, nach einer der angegebenen Methoden eine Verbindung herzustellen, die der Formel I entspricht, aber an Stelle einer 5-Tetrazolylgruppe eine in 1-Stellung (oder 2-Stellung) funktionell abgewandelte (durch eine Schutzgruppe geschützte) 1H-(oder 2H)-5-Tetrazolylgruppe enthält. Als Schutzgruppen eignen sich beispielsweise: Triphenylmethyl, abspaltbar mit HCl oder Ameisensäure in einem inerten Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch, z.B. Ether/Dichlormethan/Methanol; 2-Cyanethyl, abspaltbar mit NaOH in Wasser/THF; p-Nitrobenzyl, abspaltbar mit H_2 /Raney-Nickel in Ethanol (vgl. E-A2-0 291 969).

Die Ausgangsstoffe, insbesondere diejenigen der Formeln II, VI und VIII, sind teilweise bekannt. Falls sie nicht bekannt sind, können sie nach bekannten Methoden in Analogie zu bekannten Stoffen hergestellt werden. Verbindungen der Formel III ($Y = O$) sind z.B. erhältlich durch Reaktion von Carbonsäuren der Formel R^1-COOH mit 2-E-3,4-diamino-6- R^4 -pyridinen in Gegenwart von Polyphosphorsäure; dabei wird die Gruppe E (vorzugsweise Cl) hydrolysiert, und es entstehen zunächst Verbindungen entsprechend Formel III, die aber an Stelle des Restes $-CHAr^1-COR^3$ ein H-Atom tragen und anschließend mit Verbindungen der Formel VIII umgesetzt werden.

Verbindungen der Formel IV sind z.B. erhältlich durch Umsetzung von 1,2-Dihydro-2-Y-3,4-diamino-5-R⁴-pyridinen, worin jedoch die eine Aminogruppe durch eine Aminoschutzgruppe (z.B. Benzyl, A-O-CO- oder Benzyloxycarbonyl) geschützt ist, mit Verbindungen der Formel II sowie nachfolgende Abspaltung der Schutzgruppe und Reaktion mit Säuren der Formel R¹-COOH oder deren funktionellen Derivaten; sie werden in der Regel nicht isoliert, sondern entstehen in situ bei der letztgenannten Umsetzung.

Verbindungen der Formel V können durch Reaktion von III mit Benzylchloriden der Formel Cl-CH₂-p-C₆H₄-X³ (worin X³ eine geschützte NH₂- oder COOH-Gruppe bedeutet) und nachfolgende Abspaltung der Schutzgruppe hergestellt werden.

Verbindungen der Formel VII sind z.B. erhältlich durch Reaktion von Verbindungen entsprechend Formel III, die jedoch an Stelle von -CHAr¹-COR³ ein H-Atom tragen, mit Verbindungen der Formel II.

Es ist ferner möglich, eine Verbindung der Formel I in eine andere Verbindung der Formel I umzuwandeln, indem man einen oder mehrere der Reste R und/oder R² in andere Reste R und/oder R² umwandelt, z.B. indem man Nitrogruppen (beispielsweise durch Hydrierung an Raney-Nickel oder Pd-Kohle in einem inerten Lösungsmittel wie Methanol oder Ethanol) zu Aminogruppen reduziert und/oder freie Amino- und/oder Hydroxygruppen funktionell abwandelt und/oder funktionell abgewandelte Amino- und/oder Hydroxygruppen durch Solvolyse oder Hydrogenolyse freisetzt und/oder Nitrilgruppen zu COOH-Gruppen hydrolysiert oder mit Derivaten der Stickstoffwasserstoffsäure, z.B. Natriumazid in N-Methylpyrrolidon oder Trimethylzinnazid in Toluol, zu Tetrazolylgruppen umsetzt und/oder Thioethergruppen zu SO- oder SO₂-Gruppen oxydiert, z.B. mit H₂O₂ oder einer Persäure wie 3-Chlorperbenzoesäure.

So kann man beispielsweise freie Aminogruppen in üblicher Weise mit einem Säurechlorid oder -anhydrid acylieren oder mit einem unsubstituierten oder substituierten Alkylhalogenid alkylieren, zweckmäßig in einem inerten Lösungsmittel wie Dichlormethan oder THF und/oder in Gegenwart einer Base wie Triethylamin oder Pyridin bei Temperaturen zwischen -60 und +30°.

Gewünschtenfalls kann in einer Verbindung der Formel I eine funktionell abgewandelte Amino- und/oder Hydroxygruppe durch Solvolyse oder Hydrogenolyse nach üblichen Methoden in Freiheit gesetzt werden. So kann z.B. eine Verbindung der Formel I, die eine NHCOR⁵- oder eine COOA-Gruppe enthält, in die entsprechende Verbindung der Formel I umgewandelt werden, die stattdessen eine NH₂- oder eine HOOC-Gruppe enthält. COOA-Gruppen können z.B. mit NaOH oder KOH in Wasser, Wasser-THF oder Wasser-Dioxan bei Temperaturen zwischen 0 und 100° verseift werden.

Umsetzung von Nitrilen der Formel I (z.B. solche mit R² = CN) mit Derivaten der Stickstoffwasserstoffsäure führt zu Tetrazolen der Formel I (z.B. mit R² = 1H-5-Tetrazolyl). Bevorzugt verwendet man Trialkylzinnazide wie Trimethylzinnazid in einem inerten Lösungsmittel, z.B. einem aromatischen Kohlenwasserstoff wie Toluol bei Temperaturen zwischen 20 und 150°, vorzugsweise zwischen 80 und 140°. Anschließend wird die Trialkylzinn-Gruppe abgespalten, entweder durch Behandeln mit Salzsäure, z.B. in Dioxan, oder mit Alkali, z.B. in Ethanol/Wasser, oder mit Ameisensäure z.B. in Methanol, oder durch Chromatographie an einer Kieselgel-Säule, z.B. mit Ethylacetat/Methanol. Man kann die Nitrile auch mit Natriumazid in N-Methylpyrrolidon bei Temperaturen zwischen etwa 100 und 200° zu den Tetrazolen umsetzen.

Eine Base der Formel I kann mit einer Säure in das zugehörige Säureadditionssalz übergeführt werden, beispielsweise durch Umsetzung äquivalenter Mengen der Base und der Säure in einem inerten Lösungsmittel wie Ethanol und anschließendes Eindampfen. Für diese Umsetzung kommen insbesondere Säuren in Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern. So können anorganische Säuren verwendet werden, z.B. Schwefelsäure, Salpetersäure, Halogenwasserstoffsäuren wie Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäuren wie Orthophosphorsäure, Sulfaminsäure, ferner organische Säuren, insbesondere aliphatische, alicyclische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische ein- oder mehrbasige Carbon-, Sulfon- oder Schwefelsäuren, z.B. Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylelessigsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Citronensäure, Gluconsäure, Ascorbinsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Methan- oder Ethansulfonsäure, Ethandisulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Naphthalinmono- und-disulfonsäuren, Laurylschwefelsäure. Salze mit physiologisch nicht unbedenklichen Säuren, z.B. Pikrate, können zur Isolierung und/oder Aufreinigung der Verbindungen der Formel I verwendet werden.

Andererseits können Verbindungen der Formel I, die COOH- oder Tetrazolylgruppen enthalten, mit Basen (z.B. Natrium- oder Kaliumhydroxid oder -carbonat) in die entsprechenden Metall-, insbesondere Alkalimetall- oder Erdalkalimetall-, oder in die entsprechenden Ammoniumsalze umgewandelt werden. Die Kaliumsalze der Tetrazolyl-derivate sind besonders bevorzugt.

Die neuen Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Salze können zur Herstellung pharmazeutischer Präparate verwendet werden, indem man sie zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen oder halb-flüssigen Träger- oder Hilfsstoff und, falls erwünscht, zusammen mit

5 einem oder mehreren weiteren Wirkstoff(en) in eine geeignete Dosierungsform bringt. Die so erhaltenen Zubereitungen können als Arzneimittel in der Human- oder Veterinärmedizin eingesetzt werden. Als Trägersubstanzen kommen organische oder anorganische Stoffe in Frage, die sich für die enterale (z.B. orale oder rektale) oder parenterale Applikation oder für eine Applikation in Form eines Inhalations-Sprays eignen und mit den neuen Verbindungen nicht reagieren, beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle, Benzylal-

10 kohole, Polyethylenglykole, Glycerintriacetat und andere Fettsäureglyceride, Gelatine, Sojalecithin, Kohlehydrate wie Lactose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk, Cellulose. Zur oralen Anwendung dienen insbesondere Tabletten, Dragees, Kapseln, Sirupe, Säfte oder Tropfen; von Interesse sind speziell Lacktabletten und Kapseln mit magensaftresistenten Überzügen bzw. Kapselhüllen. Zur rektalen Anwendung dienen

15 Suppositorien, zur parenteralen Applikation Lösungen, vorzugsweise ölige oder wässrige Lösungen, ferner Suspensionen, Emulsionen oder Implantate. Für die Applikation als Inhalations-Spray können Sprays verwendet werden, die den Wirkstoff entweder gelöst oder suspendiert in einem Treibgasgemisch enthalten. Zweckmäßig verwendet man den Wirkstoff dabei in mikronisierter Form, wobei ein oder mehrere zusätzliche physiologisch verträgliche Lösungsmittel zugegen sein können, z.B. Ethanol. Inhalationslösungen können mit Hilfe üblicher Inhalatoren verabfolgt werden. Die neuen Verbindungen können lyophilisiert und die erhaltenen Lyophilisate z.B. zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendet werden. Die

20 angegebenen Zubereitungen können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe wie Konservierungs-, Stabilisierungs- und/oder Netzmittel, Emulgatoren, Salze zur Beeinflussung des osmotischen Druckes, Puffersubstanzen, Farb- und/oder Aromastoffe enthalten. Sie können, falls erwünscht, auch einen oder mehrere weitere Wirkstoffe enthalten, z.B. ein oder mehrere Vitamine, Diuretika, Antiphlogistika.

Die erfindungsgemäßen Substanzen werden in der Regel in Analogie zu anderen bekannten, im Handel befindlichen Präparaten, insbesondere aber in Analogie zu den in der EP-A2-0 400 974 beschriebenen Verbindungen verabreicht, vorzugsweise in Dosierungen zwischen etwa 1 mg und 1 g, insbesondere zwischen 50 und 500 mg pro Dosierungseinheit. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa

25 0,1 und 50 mg/kg, insbesondere 1 und 10 mg/kg Körpergewicht. Die spezielle Dosis für jeden bestimmten Patienten hängt jedoch von den verschiedensten Faktoren ab, beispielsweise von der Wirksamkeit der eingesetzten speziellen Verbindung, vom Alter, Körpergewicht, allgemeinen Gesundheitszustand, Geschlecht, von der Kost, vom Verabfolgungszeitpunkt und -weg, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit, Arzneistoffkombination und Schwere der jeweiligen Erkrankung, welcher die Therapie gilt. Die orale

30 Applikation ist bevorzugt.

Vor und nachstehend sind alle Temperaturen in °C angegeben. In den nachfolgenden Beispielen bedeutet "übliche Aufarbeitung": Man gibt, falls erforderlich, Wasser hinzu, stellt, falls erforderlich, je nach Konstitution des Endprodukts auf pH-Werte zwischen 2 und 10 ein, extrahiert mit Ethylacetat oder Dichlormethan, trennt ab, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, dampft ein und reinigt durch

35 Chromatographie an Kieselgel und/oder durch Kristallisation. FAB = (M+H)⁺-Peak im Massenspektrum, erhalten nach der "fast atom bombardment"-Methode. IP = Imidazo[4,5-c]pyridin, IPe = Imidazo[4,5-c]-pyridine.

Beispiel 1

40 (a) Eine Lösung von 0,23g Na in 20 ml Methanol wird innerhalb 15 Minuten zugetropft zu einer Lösung von 3,52 g 2-Butyl-5-(α -N,N-dimethylcarbamoyl-benzyl)-4,5-dihydro-4-oxo-3H-IP [erhältlich durch Kondensation von Valeriansäure mit 3,4-Diamino-2-chlorpyridin in Gegenwart von Polyphosphorsäure zu 2-Butyl-4,5-dihydro-4-oxo-1(oder 3)H-IP, Reaktion mit Benzylbromid in Methanol in Gegenwart von

45 CH₃ONa zu 3-Benzyl-2-butyl-4,5-dihydro-4-oxo-3H-IP, Reaktion mit α -Brom-N,N-dimethyl-phenylacetamid in DMF in Gegenwart von K-tert.-Butylat zu 3-Benzyl-2-butyl-5-(α -N,N-dimethylcarbamoylbenzyl)-4,5-dihydro-4-oxo-3H-IP und hydrogenolytische Abspaltung der Benzylgruppe] in 75 ml Methanol. Man rührt noch 30 Minuten bei 20°, dampft ein, löst den Rückstand in 20 ml DMF und tropft bei 0° unter Rühren eine Lösung von 3,05 g 4'-Brommethyl-biphenyl-2-carbonsäure-methylester (IIa) in 10 ml DMF hinzu.

50 Man rührt 16 Stunden bei 20°, dampft ein, arbeitet wie üblich auf, chromatographiert an Kieselgel und erhält 2-Butyl-3-(2'-methoxycarbonylbiphenyl-4-methyl)-4,5-dihydro-4-oxo-5-(α -N,N-dimethylcarbamoylbenzyl)-3H-IP.

(b) Ein Gemisch von 1 g des nach (a) erhaltenen Methylesters, 12 ml wässriger 2 n NaOH-Lösung und 48 ml Methanol wird 2 Std. gekocht, dann eingedampft. Man arbeitet wie üblich auf (wässrige Salzsäure bis pH 3/Dichlormethan) und erhält 2-Butyl-3-(2'-carboxybiphenyl-4-methyl)-4,5-dihydro-4-oxo-5-(α -N,N-dimethylcarbamoylbenzyl)-3H-IP.

55

Beispiel 2

Analog Beispiel 1 erhält man aus 3,52 g 2-Butyl-4,5-dihydro-4-oxo-5-(α -N,N-dimethylcarbamoyl-benzyl)-3H-IP und 2,98 g 3-p-Brommethylphenyl-2-phenyl-acrylnitril [F. 178°; erhältlich durch Kondensation von p-Tolylaldehyd mit Phenylacetonitril in Gegenwart von C_2H_5ONa in Ethanol zu 2-Phenyl-3-p-tolyl-acrylnitril (F. 61°) und Bromierung mit N-Bromsuccinimid in Dichlormethan] das 2-Butyl-3-(p-(1-cyan-2-phenyl-vinyl)-benzyl)-4,5-dihydro-4-oxo-5-(α -N,N-dimethylcarbamoyl-benzyl)-3H-IP.

Beispiel 3

Ein Gemisch von 1,02 g Valeriansäure, 5,2 g 4-Amino-1,2-dihydro-2-oxo-3-[2'-(1H-5-tetrazolyl)-biphenyl-4-methylamino]-1-(α -N,N-dimethylcarbamoyl-benzyl)-pyridin [erhältlich durch Reaktion von 3-Amino-4-benzylamino-1,2-dihydro-2-oxo-1-(α -N,N-dimethylcarbamoyl-benzyl)-pyridin mit 4-Brommethyl-2'-cyan-biphenyl zu 4-Benzylamino-3-(2'-cyan-biphenyl-4-methyl-amino)-1,2-dihydro-2-oxo-1-(α -N,N-dimethylcarbamoyl-benzyl)pyridin, Reaktion mit Trimethylzinnazid zu 4-Benzylamino-1,2-dihydro-2-oxo-3-(2'-(1H-5-tetrazolyl)-biphenyl-4-methyl-amino)-1-(α -N,N-dimethylcarbamoyl-benzyl)-pyridin und hydrogenolytische Abspaltung der Benzylgruppe] und 50 g Polyphosphorsäure wird 5 Stunden auf 140° erhitzt. Als Zwischenprodukte entstehen in situ 4-Amino-1,2-dihydro-2-oxo-3-(N-(2'-(1H-5-tetrazolyl)-biphenyl-4-methyl)-N-valeryl-amino)-1-(α -N,N-dimethylcarbamoyl-benzyl)-pyridin und 1,2-Dihydro-2-oxo-3-(2'-(1H-5-tetrazolyl)-biphenyl-4-methyl-amino)-1-(α -N,N-dimethylcarbamoylbenzyl)-4-valeryl-amino-pyridin. Man kühlt ab, gießt auf Eis, macht mit Natronlauge alkalisch, arbeitet wie üblich auf und erhält 2-Butyl-3-(2'-(1H-5-tetrazolyl)-biphenyl-4-methyl)-4,5-dihydro-4-oxo-5-(α -N,N-dimethylcarbamoyl-benzyl)-3H-IP.

Beispiel 4

Ein Gemisch von 1,5 g 3-p-Aminobenzyl-2-butyl-4,5-dihydro-5-(α -N,N-dimethylcarbamoyl-benzyl)-4-oxo-3H-IP [erhältlich durch Reaktion von 2-Butyl-4,5-dihydro-4-oxo-5-(α -N,N-dimethylcarbamoyl-benzyl)-3H-IP mit p-Nitrobenzylbromid zu 2-Butyl-4,5-dihydro-5-(α -N,N-dimethylcarbamoylbenzyl)-3-p-nitrobenzyl-4-oxo-3H-IP und anschließende Hydrierung], 0,6 g Phthalsäureanhydrid und 40 ml $CHCl_3$ wird 16 Stunden bei 20° gerührt. Das ausgefallene 2-Butyl-3-[4-(o-carboxybenzamido)-benzyl]-4,5-dihydro-5-(α -N,N-dimethylcarbamoyl-benzyl)-4-oxo-3H-IP wird abfiltriert.

Beispiel 5

Ein Gemisch von 4,57 g 3-p-Aminobenzyl-2-butyl-4,5-dihydro-5-(α -N,N-dimethylcarbamoyl-benzyl)-4-oxo-3H-IP, 3 ml Triethylamin, 0,5 g 4-Dimethylaminopyridin und 120 ml Dichlormethan wird auf 5° gekühlt und tropfenweise mit einer Lösung von 2,88 g o-Trifluormethansulfonamidobenzoylchlorid in 20 ml Dichlormethan versetzt. Man rührt noch 16 Stunden bei 20°, dampft ein, arbeitet wie üblich auf und erhält 2-Butyl-4,5-dihydro-5-(α -N,N-dimethylcarbamoyl-benzyl)-4-oxo-3-[4-(o-trifluormethansulfonamido-benzamido)-benzyl]-3H-IP.

Beispiel 6

Ein Gemisch von 4,86 g 2-Butyl-3-p-carboxbenzyl-4,5-dihydro-5-(α -N,N-dimethylcarbamoyl-benzyl)-4-oxo-3H-IP, 12 g Thionylchlorid und 35 ml $CHCl_3$ wird 6 Stunden gekocht und eingedampft. Das erhaltene rohe Säurechlorid wird durch mehrfaches Lösen in Toluol und Eindampfen von Thionylchlorid-Resten befreit und in 80 ml THF gelöst. Man tropft diese Lösung zu einer Lösung von 1,7 g Anthranilsäure und 0,8 g NaOH in 100 ml Wasser, rührt 24 Stunden und säuert mit Salzsäure bis pH 5 an. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man 2-Butyl-3-[p-(2-carboxyanilino-carbonyl)-benzyl]-4,5-dihydro-5-(α -N,N-dimethylcarbamoyl-benzyl)-4-oxo-3H-IP.

Beispiel 7

(a) Eine Lösung von 3,82 g 2-Butyl-3-(2'-cyan-biphenyl-4-methyl)-4,5-dihydro-4-oxo-3H-IP (F. 179-180°; erhältlich aus 2-Butyl-4,5-dihydro-4-oxo-1(oder 3)H-IP mit 4'-Brommethyl-2-cyan-biphenyl in DMF in Gegenwart von K_2CO_3) in 35 ml DMF wird unter Rühren bei 20° mit 1,25 g K-tert.-Butylat versetzt. Nach 45 Minuten Rühren wird eine Lösung von 2,42 g α -Brom-N,N-dimethyl-phenylacetamid in 25 ml DMF zugegeben. Man rührt noch 16 Stunden bei 20°, arbeitet wie üblich auf und erhält 2-Butyl-3-(2'-

cyan-biphenyl-4-methyl)-4,5-dihydro-4-oxo-5-(α -N,N-dimethylcarbamoylbenzyl)-3H-IP; FAB 544.

Analog erhält man die nachstehenden 2-Butyl-3-(2'-(cyan-biphenyl-4-methyl)-4,5-dihydro-4-oxo-5-(CHAr¹-COR³)-3H-IPe:

mit α -Brom-phenylelessigsäure-cyclopentylester:

- 5 -5-(α -cyclopentylloxycarbonyl-benzyl)-, FAB 585 mit α -Brom-phenylelessigsäure-cyclohexylester:
- 5-(α -cyclohexylloxycarbonyl-benzyl)-, FAB 599 mit α -Brom-phenylelessigsäure-phenylester:
- 5-(α -phenoxycarbonyl-benzyl)-, FAB 593 mit α -Brom-phenylacetamid:
- 5-(α -carbamoyl-benzyl)-, FAB 516 mit α -Brom-N-methyl-phenylacetamid:
- 5-(α -N-methylcarbamoyl-benzyl)-, FAB 530 mit α -Brom-N-ethyl-phenylacetamid:
- 10 -5-(α -N-ethylcarbamoyl-benzyl)-, FAB 544 mit α -Brom-N-propyl-phenylacetamid:
- 5-(α -N-propylcarbamoyl-benzyl)-, FAB 558 mit α -Brom-N-isopropyl-phenylacetamid:
- 5-(α -N-isopropylcarbamoyl-benzyl)-, FAB 558 mit α -Brom-N-pentyl-phenylacetamid:
- 5-(α -N-pentylcarbamoyl-benzyl)-, FAB 586 mit α -Brom-N,N-diethyl-phenylacetamid:
- 5-(α -N,N-diethylcarbamoyl-benzyl)-, FAB 572 mit α -Brom-N,N-dipropyl-phenylacetamid:
- 15 -5-(α -N,N-dipropylcarbamoyl-benzyl)-, FAB 600 mit α -Brom-N,N-diisopropyl-phenylacetamid:
- 5-(α -N,N-diisopropylcarbamoyl-benzyl)-, FAB 600 mit α -Brom-N,N-bis-(cyclopropylmethyl)-phenylacetamid:
- 5-(α -N,N-bis-(cyclopropylmethyl)-carbamoyl-benzyl)-, FAB 612 mit α -Brom-N-methyl-phenylacetanilid:
- 20 -5-(α -N-methyl-N-phenyl-carbamoyl-benzyl)-, FAB 605 mit α -Brom-N-ethyl-phenylacetanilid:
- 5-(α -N-ethyl-N-phenyl-carbamoyl-benzyl)-, FAB 619 mit α -Brom-N-pentyl-phenylacetanilid:
- 5-(α -N-pentyl-N-phenyl-carbamoyl-benzyl)-, FAB 661 mit α -Brom-N-phenyl-phenylacetanilid:
- 5-(α -N,N-diphenylcarbamoyl-benzyl)-, FAB 667 mit α -Brom-phenylelessigsäure-pyrrolidid:
- 5-(α -pyrrolidinocarbonyl-benzyl)-, FAB 559 mit α -Brom-phenylelessigsäure-piperidid:
- 25 -5-(α -piperidinocarbonyl-benzyl)-, FAB 573 mit α -Brom-phenylelessigsäure-(2,6-dimethylpiperidid):
- 5-(α -2,6-dimethylpiperidinocarbonyl-benzyl)-, FAB 601 mit α -Brom-phenylelessigsäure-(1,2,3,4-tetrahydrochinolid):
- 5-(α -1,2,3,4-tetrahydrochinolinocarbonyl-benzyl)-, FAB 621 mit α -Brom-phenylelessigsäure-morpholid:
- 5-(α -morpholinocarbonyl-benzyl)-, FAB 575 mit α -Brom-phenylelessigsäure-(4-methyl-piperazid):
- 30 -5-(α -4-methyl-piperazinocarbonyl-benzyl)-, FAB 588 mit α -Brom-phenylelessigsäure-(4-formyl-piperazid):
- 5-(α -4-formyl-piperazinocarbonyl-benzyl)-, FAB 602 mit α -Brom-phenylelessigsäure-(4-ethoxycarbonyl-piperazid):
- 5-(α -4-ethoxycarbonyl-piperazinocarbonyl-benzyl)-, FAB 646 mit α -Brom-phenylelessigsäure-(4-tert.-butoxycarbonyl-piperazid):
- 35 -5-(α -4-tert.-butoxycarbonyl-piperazinocarbonyl-benzyl)-, FAB 674 mit α -Brom-1-naphthylelessigsäure-isopropylester:
- 5-(α -isopropoxycarbonyl-1-naphthyl-methyl)-, FAB 609 mit α -Brom-2-naphthylelessigsäure-isopropylester:
- 40 -5-(α -isopropoxycarbonyl-2-naphthyl-methyl)-, FAB 609.

(b) Ein Gemisch von 5,43 g der nach (a) erhaltenen Verbindung, 20,6 g Trimethylzinnazid und 200 ml Toluol wird 24 Stunden gekocht und dann eingedampft. Man nimmt den Rückstand in 100 ml methanolischer HCl auf, rührt 2 Stunden bei 20° und arbeitet wie üblich auf (gesättigte NaCl-Lösung/Dichlormethan). Chromatographie (Ethylacetat/Hexan 80:20) liefert 2-Butyl-3-(2'-(1H-tetrazolyl)-biphenyl-4-methyl)-4,5-dihydro-4-oxo-5-(α -N,N-dimethyl-carbamoyl-benzyl)-3H-IP; K-Salz, F. 257°.

Analog (wobei man jedoch bei der Umsetzung von Estern an Stelle von Methanol den dem Ester entsprechenden Alkohol als Lösungsmittel verwendet) erhält man aus den unter (a) angegebenen 2'-Cyanbiphenyl-Verbindungen die nachstehenden 2-Butyl-3-(2'-(1H-5-tetrazolyl)-biphenyl-4-methyl)-4,5-dihydro-4-oxo-5-(CHAr¹-COR³)-3H-IPe:

- 50 -5-(α -cyclopentylloxycarbonyl-benzyl)-, Hexahydrat, F. 133°
- 5-(α -cyclohexylloxycarbonyl-benzyl)-, FAB 642
- 5-(α -phenoxycarbonyl-benzyl)-, FAB 636
- 5-(α -carbamoyl-benzyl)-, F. 274°
- 5-(α -N-methylcarbamoyl-benzyl)-
- 55 -5-(α -N-ethylcarbamoyl-benzyl)-
- 5-(α -N-propylcarbamoyl-benzyl)-
- 5-(α -N-isopropylcarbamoyl-benzyl)-, K-Salz, F. >300°
- 5-(α -N-pentylcarbamoyl-benzyl)-

- 5-(α -N,N-diethylcarbamoyl-benzyl)-, K-Salz, F. 181 °
- 5-(α -N,N-dipropylcarbamoyl-benzyl)-, K-Salz, F. 187 °
- 5-(α -N,N-diisopropylcarbamoyl-benzyl)-, K-Salz, F. 181 °
- 5-(α -N,N-bis-(cyclopropylmethyl)-carbamoyl-benzyl)-, K-Salz, F. 234 °
- 5 -5-(α -N-methyl-N-phenyl-carbamoyl-benzyl)-, K-Salz, F. >300 °
- 5-(α -N-ethyl-N-phenyl-carbamoyl-benzyl)-, K-Salz, F. 180 °
- 5-(α -N-pentyl-N-phenyl-carbamoyl-benzyl)-, F. 101 °
- 5-(α -N,N-diphenylcarbamoyl-benzyl)-, K-Salz, F. 238 °
- 5-(α -pyrrolidinocarbonyl-benzyl)-, K-Salz, F. 183 °
- 10 -5-(α -piperidinocarbonyl-benzyl)-, K-Salz, F. 201 °
- 5-(α -2,6-dimethylpiperidinocarbonyl-benzyl)-
- 5-(α -1,2,3,4-tetrahydrochinolinocarbonyl-benzyl)-, K-Salz, FAB 713
- 5-(α -morpholinocarbonyl-benzyl), K-Salz, F. 195 °
- 5-(α -4-methyl-piperazinocarbonyl-benzyl)-
- 15 -5-(α -4-formyl-piperazinocarbonyl-benzyl)-
- 5-(α -4-ethoxycarbonyl-piperazinocarbonyl-benzyl)-
- 5-(α -4-tert.-butoxycarbonyl-piperazinocarbonyl-benzyl)-
- 5-(α -isopropoxycarbonyl-1-naphthyl-methyl)-
- 20 -5-(α -isopropoxycarbonyl-2-naphthyl-methyl)-.

Beispiel 8

(a) Analog Beispiel 7 (a) erhält man aus 2-Ethyl-3-(2'-cyan-biphenyl-4-methyl)-4,5-dihydro-4-oxo-3H-IP (F. 230 °; erhältlich aus 2-Ethyl-4,5-dihydro-4-oxo-1 (oder 3)H-IP mit 4'-Brommethyl-2-cyan-biphenyl) und den in Beispiel 7 (a) angegebenen Verbindungen der Formel E-CHAR¹-COR³ die nachstehenden 2-Ethyl-3-(2'-cyan-biphenyl-4-methyl)-4,5-dihydro-4-oxo-5-(CHAR¹-COR³)-3H-IPe:

- 5-(α -cyclopentylloxycarbonyl-benzyl)-
- 5-(α -cyclohexylloxycarbonyl-benzyl)-
- 5-(α -phenoxycarbonyl-benzyl)-
- 30 -5-(α -carbamoyl-benzyl)-
- 5-(α -N-methylcarbamoyl-benzyl)-
- 5-(α -N-ethylcarbamoyl-benzyl)-
- 5-(α -N-propylcarbamoyl-benzyl)-
- 5-(α -N-isopropylcarbamoyl-benzyl)-
- 35 -5-(α -N-pentylcarbamoyl-benzyl)-, FAB 558
- 5-(α -N,N-dimethylcarbamoyl-benzyl)-
- 5-(α -N,N-diethylcarbamoyl-benzyl)-
- 5-(α -N,N-dipropylcarbamoyl-benzyl)-
- 5-(α -N,N-diisopropylcarbamoyl-benzyl)-
- 40 -5-(α -N,N-bis-(cyclopropylmethyl)-carbamoyl-benzyl)-
- 5-(α -N-methyl-N-phenyl-carbamoyl-benzyl)-
- 5-(α -N-ethyl-N-phenyl-carbamoyl-benzyl)-
- 5-(α -N-pentyl-N-phenyl-carbamoyl-benzyl)-
- 5-(α -N,N-diphenyl-carbamoyl-benzyl)-
- 45 -5-(α -pyrrolidinocarbonyl-benzyl)-
- 5-(α -piperidinocarbonyl-benzyl)-, FAB 545
- 5-(α -2,6-dimethyl-piperidinocarbonyl-benzyl)-
- 5-(α -1,2,3,4-tetrahydrochinolinocarbonyl-benzyl)-
- 5-(α -morpholinocarbonyl-benzyl)-
- 50 -5-(α -4-methyl-piperazinocarbonyl-benzyl)-
- 5-(α -4-formyl-piperazinocarbonyl-benzyl)-
- 5-(α -4-ethoxycarbonyl-piperazinocarbonyl-benzyl)-
- 5-(α -4-tert.-butoxycarbonyl-piperazinocarbonyl-benzyl)-
- 5-(α -isopropoxycarbonyl-1-naphthyl-methyl)-
- 55 -5-(α -isopropoxycarbonyl-2-naphthyl-methyl)-.

(b) Analog Beispiel 7 (b) erhält man aus den unter (a) angegebenen 2'-Cyan-biphenyl-Verbindungen die nachstehenden 2-Ethyl-3-(2'-(1H-5-tetrazolyl)-biphenyl-4-methyl)-4,5-dihydro-4-oxo-5-(CHAR¹-COR³)-3H-IPe:

- 5-(α -cyclopentyloxy-carbonyl-benzyl)-
- 5-(α -cyclohexyloxy-carbonyl-benzyl)-
- 5-(α -phenoxy-carbonyl-benzyl)-
- 5-(α -carbamoyl-benzyl)-
- 5 -5-(α -N-methylcarbamoyl-benzyl)-
- 5-(α -N-ethylcarbamoyl-benzyl)-
- 5-(α -N-propylcarbamoyl-benzyl)-
- 5-(α -N-isopropylcarbamoyl-benzyl)-
- 5-(α -N-pentylcarbamoyl-benzyl)-, K-Salz, F. >300°
- 10 -5-(α -N,N-dimethylcarbamoyl-benzyl)-
- 5-(α -N,N-diethylcarbamoyl-benzyl)-
- 5-(α -N,N-dipropylcarbamoyl-benzyl)-
- 5-(α -N,N-diisopropylcarbamoyl-benzyl)-
- 5-(α -N,N-bis-(cyclopropylmethyl)-carbamoyl-benzyl)-
- 15 -5-(α -N-methyl-N-phenyl-carbamoyl-benzyl)-
- 5-(α -N-ethyl-N-phenyl-carbamoyl-benzyl)-
- 5-(α -N-pentyl-N-phenyl-carbamoyl-benzyl)-
- 5-(α -N,N-diphenyl-carbamoyl-benzyl)-
- 5-(α -pyrrolidinocarbonyl-benzyl)-
- 20 -5-(α -piperidinocarbonyl-benzyl)-, K-Salz, Hemipentahydrat, F. 215°
- 5-(α -2,6-dimethyl-piperidinocarbonyl-benzyl)-
- 5-(α -1,2,3,4-tetrahydrochinolinocarbonyl-benzyl)-
- 5-(α -morpholinocarbonyl-benzyl)-
- 5-(α -4-methyl-piperazinocarbonyl-benzyl)-
- 25 -5-(α -4-formyl-piperazinocarbonyl-benzyl)-
- 5-(α -4-ethoxycarbonyl-piperazinocarbonyl-benzyl)-
- 5-(α -4-tert.-butoxycarbonyl-piperazinocarbonyl-benzyl)-
- 5-(α -isopropoxycarbonyl-1-naphthyl-methyl)-
- 5-(α -isopropoxycarbonyl-2-naphthyl-methyl)-.

30

Beispiel 9

- (a) Analog Beispiel 7 (a) erhält man aus 2-Propyl-3-(2'-cyan-biphenyl-4-methyl)-4,5-dihydro-4-oxo-3H-IP (erhältlich aus 2-Propyl-4,5-dihydro-4-oxo-1(oder 3)H-IP mit 4'-Brommethyl-2-cyan-biphenyl) und den in
- 35 Beispiel 7 (a) angegebenen Verbindungen der Formel E-CHAR¹-COR³ die nachstehenden 2-Propyl-3-(2'-cyan-biphenyl-4-methyl)-4,5-dihydro-4-oxo-5-(CHAR¹-COR³)-3H-IPe:

- 5-(α -cyclopentyloxy-carbonyl-benzyl)-
- 5-(α -cyclohexyloxy-carbonyl-benzyl)-
- 5-(α -phenoxy-carbonyl-benzyl)-
- 40 -5-(α -carbamoyl-benzyl)-
- 5-(α -N-methylcarbamoyl-benzyl)-
- 5-(α -N-ethylcarbamoyl-benzyl)-
- 5-(α -N-propylcarbamoyl-benzyl)-
- 5-(α -N-isopropylcarbamoyl-benzyl)-
- 45 -5-(α -N-pentylcarbamoyl-benzyl)-
- 5-(α -N,N-dimethylcarbamoyl-benzyl)-
- 5-(α -N,N-diethylcarbamoyl-benzyl)-
- 5-(α -N,N-dipropylcarbamoyl-benzyl)-
- 5-(α -N,N-diisopropylcarbamoyl-benzyl)-
- 50 -5-(α -N,N-bis-(cyclopropylmethyl)-carbamoyl-benzyl)-
- 5-(α -N-methyl-N-phenyl-carbamoyl-benzyl)-
- 5-(α -N-ethyl-N-phenyl-carbamoyl-benzyl)-
- 5-(α -N-pentyl-N-phenyl-carbamoyl-benzyl)-
- 5-(α -N,N-diphenyl-carbamoyl-benzyl)-
- 55 -5-(α -pyrrolidinocarbonyl-benzyl)-
- 5-(α -piperidinocarbonyl-benzyl)-
- 5-(α -2,6-dimethyl-piperidinocarbonyl-benzyl)-
- 5-(α -1,2,3,4-tetrahydrochinolinocarbonyl-benzyl)-

- 5-(α -morpholinocarbonyl-benzyl)-, FAB 561
- 5-(α -4-methyl-piperazinocarbonyl-benzyl)-, FAB 574
- 5-(α -4-formyl-piperazinocarbonyl-benzyl)-, FAB 588
- 5-(α -4-ethoxycarbonyl-piperazinocarbonyl-benzyl)-, FAB 632
- 5 -5-(α -4-tert.-butoxycarbonyl-piperazinocarbonyl-benzyl)-, FAB 660
- 5-(α -isopropoxycarbonyl-1-naphthyl-methyl)-, FAB 595
- 5-(α -isopropoxycarbonyl-2-naphthyl-methyl)-, FAB 595.

(b) Analog Beispiel 7 (b) erhält man aus den unter (a) angegebenen 2'-Cyan-biphenyl-Verbindungen die nachstehenden 2-Propyl-3-(2'-(1H-5-tetrazolyl)-biphenyl-4-methyl)-4,5-dihydro-4-oxo-5-(CHAR¹-COR³)-3H-IPe:

- 10 -5-(α -cyclopentyloxycarbonyl-benzyl)-
- 5-(α -cyclohexyloxycarbonyl-benzyl)-
- 5-(α -phenoxycarbonyl-benzyl)-
- 5-(α -carbamoyl-benzyl)-
- 15 -5-(α -N-methylcarbamoyl-benzyl)-
- 5-(α -N-ethylcarbamoyl-benzyl)-
- 5-(α -N-propylcarbamoyl-benzyl)-
- 5-(α -N-isopropylcarbamoyl-benzyl)-
- 5-(α -N-pentylcarbamoyl-benzyl)-
- 20 -5-(α -N,N-dimethylcarbamoyl-benzyl)-
- 5-(α -N,N-diethylcarbamoyl-benzyl)-
- 5-(α -N,N-dipropylcarbamoyl-benzyl)-
- 5-(α -N,N-diisopropylcarbamoyl-benzyl)-
- 5-(α -N,N-bis-(cyclopropylmethyl)-carbamoyl-benzyl)-
- 25 -5-(α -N-methyl-N-phenyl-carbamoyl-benzyl)-
- 5-(α -N-ethyl-N-phenyl-carbamoyl-benzyl)-
- 5-(α -N-pentyl-N-phenyl-carbamoyl-benzyl)-
- 5-(α -N,N-diphenyl-carbamoyl-benzyl)-
- 5-(α -pyrrolidinocarbonyl-benzyl)-
- 30 -5-(α -piperidinocarbonyl-benzyl)-
- 5-(α -2,6-dimethyl-piperidinocarbonyl-benzyl)-
- 5-(α -1,2,3,4-tetrahydrochinolinocarbonyl-benzyl)-
- 5-(α -morpholinocarbonyl-benzyl)-
- 5-(α -4-methyl-piperazinocarbonyl-benzyl)-, K-salz, F. >300 °
- 35 -5-(α -4-formyl-piperazinocarbonyl-benzyl)-, K-Salz, F. 259 °
- 5-(α -4-ethoxycarbonyl-piperazinocarbonyl-benzyl)-, K-Salz, F. 297 °
- 5-(α -4-tert.-butoxycarbonyl-piperazinocarbonyl-benzyl)-, K-Salz, F. 218 °
- 5-(α -isopropoxycarbonyl-1-naphthyl-methyl)-, F. 197 °
- 5-(α -isopropoxycarbonyl-2-naphthyl-methyl)-, F. 206 °.

Beispiel 10

(a) Analog Beispiel 7 (a) erhält man aus 2-Cyclopropyl-3-(2'-cyan-biphenyl-4-methyl)-4,5-dihydro-4-oxo-3H-IP (F. 183 °; erhältlich aus 2-Cyclopropyl-4,5-dihydro-4-oxo-1(oder 3)H-IP mit 4'-Brommethyl-2-cyan-biphenyl) und den in Beispiel 7 (a) angegebenen Verbindungen der Formel E-CHAR¹-COR³ die nachstehenden 2-Cyclopropyl-3-(2'-cyan-biphenyl-4-methyl)-4,5-dihydro-4-oxo-5-(CHAR¹-COR³)-3H-IPe:

- 45 -5-(α -cyclopentyloxycarbonyl-benzyl)-
- 5-(α -cyclohexyloxycarbonyl-benzyl)-
- 5-(α -phenoxycarbonyl-benzyl)-
- 50 -5-(α -carbamoyl-benzyl)-
- 5-(α -N-methylcarbamoyl-benzyl)-
- 5-(α -N-ethylcarbamoyl-benzyl)-
- 5-(α -N-propylcarbamoyl-benzyl)-, FAB 542
- 5-(α -N-isopropylcarbamoyl-benzyl)-
- 55 -5-(α -N-pentylcarbamoyl-benzyl)-
- 5-(α -N,N-dimethylcarbamoyl-benzyl)-
- 5-(α -N,N-diethylcarbamoyl-benzyl)-
- 5-(α -N,N-dipropylcarbamoyl-benzyl)-

- 5-(α -N,N-diisopropylcarbamoyl-benzyl)-
 - 5-(α -N,N-bis-(cyclopropylmethyl)-carbamoyl-benzyl)-
 - 5-(α -N-methyl-N-phenyl-carbamoyl-benzyl)-
 - 5-(α -N-ethyl-N-phenyl-carbamoyl-benzyl)-
 - 5 -5-(α -N-pentyl-N-phenyl-carbamoyl-benzyl)-
 - 5-(α -N,N-diphenyl-carbamoyl-benzyl)-
 - 5-(α -pyrrolidinocarbonyl-benzyl)-
 - 5-(α -piperidinocarbonyl-benzyl)-
 - 5-(α -2,6-dimethyl-piperidinocarbonyl-benzyl)-
 - 10 -5-(α -1,2,3,4-tetrahydrochinolinocarbonyl-benzyl)-
 - 5-(α -morpholinocarbonyl-benzyl)-
 - 5-(α -4-methyl-piperazinocarbonyl-benzyl)-
 - 5-(α -4-formyl-piperazinocarbonyl-benzyl)-
 - 5-(α -4-ethoxycarbonyl-piperazinocarbonyl-benzyl)-
 - 15 -5-(α -4-tert.-butoxycarbonyl-piperazinocarbonyl-benzyl)-
 - 5-(α -isopropoxycarbonyl-1-naphthyl-methyl)-
 - 5-(α -isopropoxycarbonyl-2-naphthyl-methyl)-.
- (b) Analog Beispiel 7 (b) erhält man aus den unter (a) angegebenen 2'-Cyan-biphenyl-Verbindungen die nachstehenden 2-Cyclopropyl-3-(2'-(1H-5-tetrazolyl)-biphenyl-4-methyl)-4,5-dihydro-4-oxo-5-(CHAr¹-COR³)-3H-IPe:
- 20 -5-(α -cyclopentylloxycarbonyl-benzyl)-
 - 5-(α -cyclohexylloxycarbonyl-benzyl)-
 - 5-(α -phenoxycarbonyl-benzyl)-
 - 5-(α -carbamoyl-benzyl)-
 - 25 -5-(α -N-methylcarbamoyl-benzyl)-
 - 5-(α -N-ethylcarbamoyl-benzyl)-
 - 5-(α -N-propylcarbamoyl-benzyl)-, Nonahydrat, FAB 585
 - 5-(α -N-isopropylcarbamoyl-benzyl)-
 - 5-(α -N-pentylcarbamoyl-benzyl)-
 - 30 -5-(α -N,N-dimethylcarbamoyl-benzyl)-
 - 5-(α -N,N-diethylcarbamoyl-benzyl)-
 - 5-(α -N,N-dipropylcarbamoyl-benzyl)-
 - 5-(α -N,N-diisopropylcarbamoyl-benzyl)-
 - 5-(α -N,N-bis-(cyclopropylmethyl)-carbamoyl-benzyl)-
 - 35 -5-(α -N-methyl-N-phenyl-carbamoyl-benzyl)-
 - 5-(α -N-ethyl-N-phenyl-carbamoyl-benzyl)-
 - 5-(α -N-Pentyl-N-phenyl-carbamoyl-benzyl)-
 - 5-(α -N,N-diphenyl-carbamoyl-benzyl)-
 - 5-(α -pyrrolidinocarbonyl-benzyl)-
 - 40 -5-(α -piperidinocarbonyl-benzyl)-
 - 5-(α -2,6-dimethyl-piperidinocarbonyl-benzyl)-
 - 5-(α -1,2,3,4-tetrahydrochinolinocarbonyl-benzyl)-
 - 5-(α -morpholinocarbonyl-benzyl)-
 - 5-(α -4-methyl-piperazinocarbonyl-benzyl)-
 - 45 -5-(α -4-formyl-piperazinocarbonyl-benzyl)-
 - 5-(α -4-ethoxycarbonyl-piperazinocarbonyl-benzyl)-
 - 5-(α -4-tert.-butoxycarbonyl-piperazinocarbonyl-benzyl)-
 - 5-(α -isopropoxycarbonyl-1-naphthyl-methyl)-
 - 5-(α -isopropoxycarbonyl-2-naphthyl-methyl)-.

Beispiel 11

- (a) Analog Beispiel 7 (a) erhält man aus 2-Butyl-3-(2'-(2-triphenylmethyl-2H-5-tetrazolyl)-biphenyl-4-methyl)-4,5-dihydro-4-oxo-3H-IP mit α -Brom-N,N-dimethyl-phenylacetamid das 2-Butyl-3-(2'-(2-triphenylmethyl-2H-5-tetrazolyl)-biphenyl-4-methyl)-4,5-dihydro-4-oxo-5-(α -N,N-dimethylcarbamoyl-benzyl)-3H-IP.

Analog erhält man mit den in Beispiel 7 (a) angegebenen Verbindungen der Formel E-R³ die nachstehenden 2-Butyl-3-(2'-(2-triphenylmethyl-2H-5-tetrazolyl)-biphenyl-4-methyl)-4,5-dihydro-4-oxo-5-(CHAr¹-

COR³)-3H-IPe:

- 5-(α -cyclopentyloxy-carbonyl-benzyl)-
 - 5-(α -cyclohexyloxy-carbonyl-benzyl)-
 - 5-(α -phenoxy-carbonyl-benzyl)-
 - 5 -5-(α -carbamoyl-benzyl)-
 - 5-(α -N-methylcarbamoyl-benzyl)-
 - 5-(α -N-ethylcarbamoyl-benzyl)-
 - 5-(α -N-propylcarbamoyl-benzyl)-
 - 5-(α -N-isopropylcarbamoyl-benzyl)-
 - 10 -5-(α -N-pentylcarbamoyl-benzyl)-
 - 5-(α -N,N-dimethylcarbamoyl-benzyl)-
 - 5-(α -N,N-diethylcarbamoyl-benzyl)-
 - 5-(α -N,N-dipropylcarbamoyl-benzyl)-
 - 5-(α -N,N-diisopropylcarbamoyl-benzyl)-
 - 15 -5-(α -N,N-bis-(cyclopropylmethyl)-carbamoyl-benzyl)-
 - 5-(α -N-methyl-N-phenyl-carbamoyl-benzyl)-
 - 5-(α -N-ethyl-N-phenyl-carbamoyl-benzyl)-
 - 5-(α -N-pentyl-N-phenyl-carbamoyl-benzyl)-
 - 5-(α -N,N-diphenyl-carbamoyl-benzyl)-
 - 20 -5-(α -pyrrolidinocarbonyl-benzyl)-
 - 5-(α -piperidinocarbonyl-benzyl)-
 - 5-(α -2,6-dimethyl-piperidinocarbonyl-benzyl)-
 - 5-(α -1,2,3,4-tetrahydrochinolinocarbonyl-benzyl)-
 - 5-(α -morpholinocarbonyl-benzyl)-
 - 25 -5-(α -4-methyl-piperazinocarbonyl-benzyl)-
 - 5-(α -4-formyl-piperazinocarbonyl-benzyl)-
 - 5-(α -4-ethoxycarbonyl-piperazinocarbonyl-benzyl)-
 - 5-(α -4-tert.-butoxycarbonyl-piperazinocarbonyl-benzyl)-
 - 5-(α -isopropoxycarbonyl-1-naphthyl-methyl)-
 - 30 -5-(α -isopropoxycarbonyl-2-naphthyl-methyl)-,
- die nachstehenden 2-Ethyl-3-(2'-(2-triphenylmethyl-2H-5-tetrazolyl)-biphenyl-4-methyl)-4,5-dihydro-4-oxo-5-(CHAr¹-COR³)-3H-IPe:
- 5-(α -cyclopentyloxy-carbonyl-benzyl)-
 - 5-(α -cyclohexyloxy-carbonyl-benzyl)-
 - 35 -5-(α -phenoxy-carbonyl-benzyl)-
 - 5-(α -carbamoyl-benzyl)-
 - 5-(α -N-methylcarbamoyl-benzyl)-
 - 5-(α -N-ethylcarbamoyl-benzyl)-
 - 5-(α -N-propylcarbamoyl-benzyl)-
 - 40 -5-(α -N-isopropylcarbamoyl-benzyl)-
 - 5-(α -N-pentylcarbamoyl-benzyl)-
 - 5-(α -N,N-dimethylcarbamoyl-benzyl)-
 - 5-(α -N,N-diethylcarbamoyl-benzyl)-
 - 5-(α -N,N-dipropylcarbamoyl-benzyl)-
 - 45 -5-(α -N,N-diisopropylcarbamoyl-benzyl)-
 - 5-(α -N,N-bis-(cyclopropylmethyl)-carbamoyl-benzyl)-
 - 5-(α -N-methyl-N-phenyl-carbamoyl-benzyl)-
 - 5-(α -N-ethyl-N-phenyl-carbamoyl-benzyl)-
 - 5-(α -N-pentyl-N-phenyl-carbamoyl-benzyl)-
 - 50 -5-(α -N,N-diphenyl-carbamoyl-benzyl)-
 - 5-(α -pyrrolidinocarbonyl-benzyl)-
 - 5-(α -piperidinocarbonyl-benzyl)-
 - 5-(α -2,6-dimethyl-piperidinocarbonyl-benzyl)-
 - 5-(α -1,2,3,4-tetrahydrochinolinocarbonyl-benzyl)-
 - 55 -5-(α -morpholinocarbonyl-benzyl)-
 - 5-(α -4-methyl-piperazinocarbonyl-benzyl)-
 - 5-(α -4-formyl-piperazinocarbonyl-benzyl)-
 - 5-(α -4-ethoxycarbonyl-piperazinocarbonyl-benzyl)-

- 5-(α -4-tert.-butoxycarbonyl-piperazinocarbonyl-benzyl)-
- 5-(α -isopropoxycarbonyl-1-naphthyl-methyl)-
- 5-(α -isopropoxycarbonyl-2-naphthyl-methyl)-,
- die nachstehenden 2-Propyl-3-(2'-(2-triphenylmethyl-2H-5-tetrazoyl)-biphenyl-4-methyl)-4,5-dihydro-4-oxo-5-(CHAr¹-COR³)-3H-IPe:
- 5-(α -cyclopentyloxy-carbonyl-benzyl)-
- 5-(α -cyclohexyloxy-carbonyl-benzyl)-
- 5-(α -phenoxycarbonyl-benzyl)-
- 5-(α -carbamoyl-benzyl)-
- 5-(α -N-methylcarbamoyl-benzyl)-
- 5-(α -N-ethylcarbamoyl-benzyl)-
- 5-(α -N-propylcarbamoyl-benzyl)-
- 5-(α -N-isopropylcarbamoyl-benzyl)-
- 5-(α -N-pentylcarbamoyl-benzyl)-
- 5-(α -N,N-dimethylcarbamoyl-benzyl)-
- 5-(α -N,N-diethylcarbamoyl-benzyl)-
- 5-(α -N,N-dipropylcarbamoyl-benzyl)-
- 5-(α -N,N-diisopropylcarbamoyl-benzyl)-
- 5-(α -N,N-bis-(cyclopropylmethyl)-carbamoyl-benzyl)-
- 5-(α -N-methyl-N-phenyl-carbamoyl-benzyl)-
- 5-(α -N-ethyl-N-phenyl-carbamoyl-benzyl)-
- 5-(α -N-pentyl-N-phenyl-carbamoyl-benzyl)-
- 5-(α -N,N-diphenyl-carbamoyl-benzyl)-
- 5-(α -pyrrolidinocarbonyl-benzyl)-
- 5-(α -piperidinocarbonyl-benzyl)-
- 5-(α -2,6-dimethyl-piperidinocarbonyl-benzyl)-
- 5-(α -1,2,3,4-tetrahydrochinolinocarbonyl-benzyl)-
- 5-(α -morpholinocarbonyl-benzyl)-
- 5-(α -4-methyl-piperazinocarbonyl-benzyl)-
- 5-(α -4-formyl-piperazinocarbonyl-benzyl)-
- 5-(α -4-ethoxycarbonyl-piperazinocarbonyl-benzyl)-
- 5-(α -4-tert.-butoxycarbonyl-piperazinocarbonyl-benzyl)-
- 5-(α -isopropoxycarbonyl-1-naphthyl-methyl)-
- 5-(α -isopropoxycarbonyl-2-naphthyl-methyl)-,
- sowie die nachstehenden 2-Cyclopropyl-3-(2'-(2-triphenylmethyl-2H-5-tetrazoyl)-biphenyl-4-methyl)-4,5-dihydro-4-oxo-5-(CHAr¹-COR³)-3H-IPe:
- 5-(α -cyclopentyloxy-carbonyl-benzyl)-
- 5-(α -cyclohexyloxy-carbonyl-benzyl)-
- 5-(α -phenoxycarbonyl-benzyl)-
- 5-(α -carbamoyl-benzyl)-
- 5-(α -N-methylcarbamoyl-benzyl)-
- 5-(α -N-ethylcarbamoyl-benzyl)-
- 5-(α -N-propylcarbamoyl-benzyl)-
- 5-(α -N-isopropylcarbamoyl-benzyl)-
- 5-(α -N-pentylcarbamoyl-benzyl)-
- 5-(α -N,N-dimethylcarbamoyl-benzyl)-
- 5-(α -N,N-diethylcarbamoyl-benzyl)-
- 5-(α -N,N-dipropylcarbamoyl-benzyl)-
- 5-(α -N,N-diisopropylcarbamoyl-benzyl)-
- 5-(α -N,N-bis-(cyclopropylmethyl)-carbamoyl-benzyl)-
- 5-(α -N-methyl-N-phenyl-carbamoyl-benzyl)-
- 5-(α -N-ethyl-N-phenyl-carbamoyl-benzyl)-
- 5-(α -N-pentyl-N-phenyl-carbamoyl-benzyl)-
- 5-(α -N,N-diphenyl-carbamoyl-benzyl)-
- 5-(α -pyrrolidinocarbonyl-benzyl)-
- 5-(α -piperidinocarbonyl-benzyl)-
- 5-(α -2,6-dimethyl-piperidinocarbonyl-benzyl)-
- 5-(α -1,2,3,4-tetrahydrochinolinocarbonyl-benzyl)-

-5-(α -morpholinocarbonyl-benzyl)-
 -5-(α -4-methyl-piperazinocarbonyl-benzyl)-
 -5-(α -4-formyl-piperazinocarbonyl-benzyl)-
 -5-(α -4-ethoxycarbonyl-piperazinocarbonyl-benzyl)-
 5 -5-(α -4-tert.-butoxycarbonyl-piperazinocarbonyl-benzyl)-
 -5-(α -isopropoxycarbonyl-1-naphthyl-methyl)-
 -5-(α -isoproporycarbonyl-2-naphthyl-methyl)-.

(b) Das nach (a) erhaltene Produkt (1 g) wird in 60 ml 4 n HCl in Dioxan gelöst und 16 Stunden bei 20° gerührt. Man dampft ein, arbeitet wie üblich auf und erhält 2-Butyl-3-(2'-(1H-5-tetrazolyl)-biphenyl-4-methyl)-4,5-dihydro-4-oxo-5-(α -N,N-dimethylcarbamoyl-benzyl)-3H-IP; K-Salz, F. 257°.

10 Analog erhält man aus den unter (a) angegebenen entsprechenden 2-Triphenylmethyl-2H-5-tetrazolyl-verbindungen die in den Beispielen 7 (b), 8 (b), 9 (b) und 10 (b) angegebenen 1H-5-Tetrazolyl-verbindungen.

15 Beispiel 12

Analog Beispiel 7 (a) erhält man aus 2-Butyl-3-(p-2-cyan-2-phenyl-vinyl-benzyl)-4,5-dihydro-4-oxo-3H-IP (F. 160°; erhältlich aus 2-Butyl-4,5-dihydro-4-oxo-1(oder 3)H-IP und 3-p-Brommethylphenyl-2-phenylacrylnitril) mit α -Brom-N,N-dimethyl-phenylacetamid das 2-Butyl-3-(p-2-cyan-2-phenyl-vinyl-benzyl)-4,5-dihydro-5-(α -N,N-dimethylcarbamoylbenzyl)-4-oxo-3H-IP.

Beispiel 13

Zu einer Lösung von 0,52 g 2-Butyl-3-(2'-cyan-biphenyl-4-methyl)-4,5-dihydro-4-oxo-5-(α -carboxybenzyl)-3H-IP ("B"; erhältlich durch Reaktion von 2-Butyl-3-(2'-cyanbiphenyl-4-methyl)-4,5-dihydro-4-oxo-3H-IP mit α -Brom-phenylessigsäureethylester und anschließende Verseifung) in 14 ml THF gibt man 210 mg DCCl, rührt 10 Min. bei 20°, setzt 72 mg Pyrrolidin zu und rührt weitere 18 Std. bei 20°. Man filtriert, arbeitet das Filtrat wie üblich auf, chromatographiert das Rohprodukt an Kieselgel (Ethylacetat/Methanol 80:20) und erhält 2-Butyl-3-(2'-cyan-biphenyl-4-methyl)-4,5-dihydro-4-oxo-5-(α -pyrrolidinocarbonyl-benzyl)-3H-IP, FAB 559.

Beispiel 14

(a) Analog Beispiel 7 (a) erhält man die nachstehenden 2-Butyl-3-(2'-cyan-biphenyl-4-methyl)-4,5-dihydro-4-oxo-5-(CHAr¹-COR³)-3H-IPe:

mit α -Brom-N-ethyl-N-isopropyl-phenylacetamid:

-5-(α -N-ethyl-N-isopropyl-carbamoyl-benzyl)-, FAB 586 mit α -Brom-phenylessigsäure-(2-phenyl-piperidid):

-5-(α -2-phenylpiperidinocarbonyl-benzyl)-, FAB 660 mit 2-(α -Brom-phenylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin:

-5-(α -1,2,3,4-tetrahydroisochinolinocarbonyl-benzyl)-, FAB 621 mit α -Brom-N-methylsulfonyl-phenylacetamid:

-5-(α -N-methylsulfonyl-carbamoyl-benzyl)-, FAB 637 mit α -Brom-N-phenylsulfonyl-phenylacetamid:

-5-(α -N-phenylsulfonyl-carbamoyl-benzyl)-, FAB 699.

45 (b) Analog Beispiel 7 (b) erhält man aus den unter (a) angegebenen 2'-Cyanbiphenyl-Verbindungen die nachstehenden 2-Butyl-3-(2'-(1H-5-tetrazolyl)-biphenyl-4-methyl)-4,5-dihydro-4-oxo-5-(CHAr¹-COR³)-3H-IPe:

-5-(α -N-ethyl-N-isopropyl-carbamoyl-benzyl)-, K-Salz, FAB 667

-5-(α -2-phenylpiperidino-carbonyl-benzyl)-, K-Salz, FAB 741

50 -5-(α -1,2,3,4-tetrahydroisochinolino-carbonyl-benzyl)-, K-Salz, FAB 713

-5-(α -N-methylsulfonyl-carbamoyl-benzyl)-, FAB 637

-5-(α -N-phenylsulfonyl-carbamoyl-benzyl)-, FAB 699.

Die nachstehenden Beispiele betreffen pharmazeutische Zubereitungen, die Wirkstoffe der Formel I oder ihre Salze enthalten.

Beispiel A: Tabletten und Dragees

In üblicher Weise werden Tabletten folgender Zusammensetzung gepreßt, die bei Bedarf mit einer üblichen Drageedecke auf Sucrosegrundlage überzogen werden:

5

10

Wirkstoff der Formel I	100 mg
Mikrokristalline Cellulose	278,8 mg
Lactose	110 mg
Maisstärke	11 mg
Magnesiumstearat	5 mg
Feinteiliges Siliciumdioxid	0,2 mg

15 Beispiel B: Hartgelatine-Kapseln

Übliche zweiteilige Hartgelatine-Kapseln werden jeweils gefüllt mit

20

Wirkstoff der Formel I	100 mg
Lactose	150 mg
Cellulose	50 mg
Magnesiumstearat	6 mg

25

Beispiel C: Weichgelatine-Kapseln

Übliche Weichgelatine-Kapseln werden mit einem Gemisch aus jeweils 50 mg Wirkstoff und 250 mg Olivenöl gefüllt.

30

Beispiel D: Ampullen

Eine Lösung von 200 g Wirkstoff in 2 kg 1,2-Propandiol wird mit Wasser auf 10 l aufgefüllt und in Ampullen gefüllt, so daß jede Ampulle 20 mg Wirkstoff enthält.

35

Beispiel E: Wässrige Suspension für orale Applikation

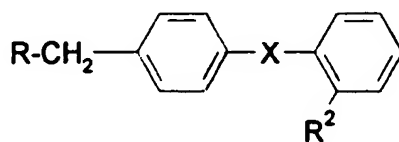
Eine wässrige Suspension des Wirkstoffs wird in üblicher Weise hergestellt. Die Einheitsdosis (5 ml) enthält 100 mg Wirkstoff, 100 mg Na-Carboxymethylcellulose, 5 mg Na-Benzoeat und 100 mg Sorbit.

40

Patentansprüche

1. Imidazopyridinderivate der Formel I

45



50

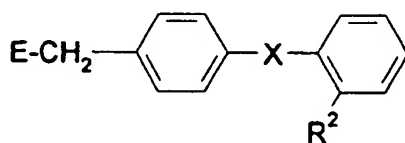
worin
R

55



- 5
10
15
20
25
30
35
40
45
- R¹ A, Alkenyl oder Alkynyl mit jeweils bis zu 6 C-Atomen, C₃-C₇-Cycloalkyl-C_kH_{2k}- oder C₁-C₆-Alkyl, worin eine CH₂-Gruppe durch O oder S ersetzt ist,
R² H, COOH, COOA, CN, NO₂, NHCOR⁵, NHSO₂R⁵ oder 1H-5-Tetrazolyl,
R³ NR⁶R⁷, O-C₃-C₇-Cycloalkyl, OAr oder, falls Ar¹ Naphthyl bedeutet, auch OH oder OA,
R⁴ H oder Hal,
R⁵ Alkyl mit 1-5 C-Atomen, worin auch ein oder mehrere H-Atom(e) durch F ersetzt sein können,
R⁶ und R⁷ jeweils H, A, Alkenyl oder Alkynyl mit jeweils bis zu 6 C-Atomen, C₃-C₇-Cycloalkyl-C_kH_{2k}, Ar, ArC_nH_{2n}- oder Het,
R⁶ auch -CH₂COOA, -SO₂-A oder -SO₂-Ar,
R⁶ und R⁷ zusammen auch eine Alkylkette mit 2-5 C-Atomen, die ein- oder mehrfach durch Carbonylsauerstoff, A, Ar, Het, -CO-Ar, -COOA, -CO-N(A)₂, -CH₂OH, -SO₂-Ar und/oder -NH-CO-A substituiert und/oder durch O oder durch -NR⁸- unterbrochen und/oder mit einem Benzolring kondensiert sein kann,
R⁸ H, A, Ar, CHO, COOA, Het oder SO₂-Ar,
X fehlt, -NH-CO-, -CO-NH-, -O-CH(COOH)-, -NH-CH(COOH)-, -NA-CH(COOH)-, -CH=C-(COOH)-, -CH=C(CN)- oder -CH=C(1H-5-tetrazolyl)-,
Y O oder S,
A Alkyl mit 1-6 C-Atomen,
Ar und Ar¹ jeweils unsubstituierte oder durch R⁵, OR⁵, COOH, COOA, CN, NO₂, NH₂, NHCOR⁵, NHSO₂R⁵, Hal oder 1H-5-Tetrazolyl mono- oder disubstituierte Phenylgruppen oder Naphthylgruppen,
Het einen fünf- oder sechsgliedrigen heteroaromatischen Rest mit 1 bis 3 N-, O- und/oder S-Atomen, der auch mit einem Benzol- oder Pyridinring kondensiert und/oder ein- oder mehrfach durch A substituiert sein kann,
Hal F, Cl, Br oder I,
k 0, 1, 2, 3 oder 4 und
n 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 bedeuten,
sowie ihre Salze.

2. 2-Butyl-3-(2'-(1H-5-tetrazolyl)-biphenyl-4-methyl)-4,5-dihydro-4-oxo-5-(α-N,N-diethyl-carbamoylbenzyl)-3H-imidazo-[4,5-c]pyridin.
3. Verfahren zur Herstellung von Imidazopyridinen der Formel I nach Anspruch I sowie ihrer Salze, dadurch gekennzeichnet, daß man
(a) eine Verbindung der Formel II



II

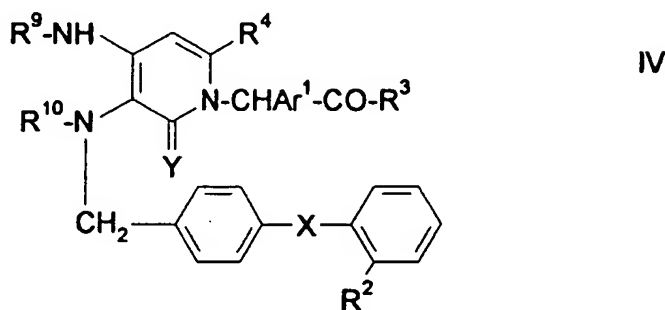
- 50
55
- worin
E Cl, Br, I oder eine freie oder reaktionsfähig funktionell abgewandelte OH-Gruppe bedeutet und
R² und X die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,
mit einer Verbindung der Formel III

H-R III

worin

R die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,
umsetzt
oder

(b) eine Verbindung der Formel IV



worin

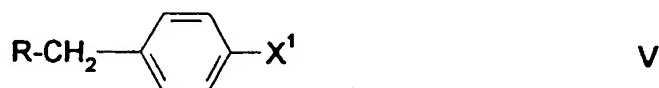
R⁹ R¹-CO oder H undR¹⁰ H (falls R⁹ R¹-CO ist) oder R¹-CO (falls R⁹ H ist)

bedeuten

und

R¹, R², R³, R⁴, X und Y die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,
mit einem cyclisierenden Mittel behandelt,
oder

(c) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin X -NH-CO- oder -CO-NH- bedeutet, eine
Verbindung der Formel V



worin

X¹ NH₂ oder COOH bedeutet und

R die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat

oder ein reaktionsfähiges Derivat dieser Verbindung mit einer Verbindung der Formel VI



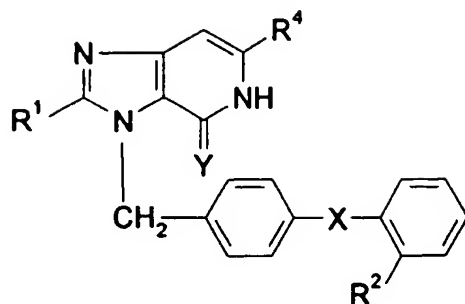
worin

X² COOH (falls X¹ NH₂ ist) oder NH₂ (falls X¹ COOH ist) bedeutet undR² die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,

oder mit einem reaktionsfähigen Derivat dieser Verbindung umsetzt oder

(d) eine Verbindung der Formel VII

VII



worin

R¹, R², R⁴, X und Y die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, mit einer Verbindung der Formel VIII

E-CHAR¹-COR³ VIII

worin

R³, Ar¹ und E die in Anspruch 1 bzw. 3 angegebenen Bedeutungen haben umgesetzt oder

(e) eine Carbonsäure, die der Formel I entspricht, aber an Stelle des Restes R³ eine OH-Gruppe enthält (oder eines ihrer funktionellen Derivate) mit einer Verbindung der Formel H-R³ (worin R³ die angegebene Bedeutung hat, jedoch nicht OH bedeutet) umgesetzt oder

(f) eine Verbindung der Formel I aus einem ihrer funktionellen Derivate durch Behandeln mit einem solvolysierenden oder hydrogenolysierenden Mittel in-Freiheit setzt,

und/oder daß man in einer Verbindung der Formel I einen oder mehrere Rest(e) R und/oder R² in einen oder mehrere andere Reste R und/oder R² umwandelt und/oder eine Base oder Säure der Formel I in eines ihrer Salze umwandelt.

4. Verfahren zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 und/oder eines ihrer physiologisch unbedenklichen Säureadditionssalze zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen oder halbflüssigen Träger- und Hilfsstoff in eine geeignete Dosierungsform bringt.
5. Pharmazeutische Zubereitung, gekennzeichnet durch einen Gehalt an mindestens einer Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 und/oder einem ihrer physiologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.
6. Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 und ihre physiologisch unbedenklichen Säureadditionssalze zur Bekämpfung von Krankheiten.
7. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Säureadditionssalze zur Herstellung eines Arzneimittels.
8. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Säureadditionssalze bei der Bekämpfung von Krankheiten.



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER TEILRECHERCHENBERICHT Nummer der Anmeldung
der nach Regel 45 des Europäischen Patent-
übereinkommens für das weitere Verfahren als
europäischer Recherchenbericht gilt **EP 94 11 8416**

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.6)
A	EP-A-0 564 960 (MERCK PATENT GMBH) * Ansprüche 1,3-7 * ---	1,3-7	C07D471/04 A61K31/435 //(C07D471/04, 235:00,221:00)
A	EP-A-0 547 514 (MERCK PATENT GMBH) * Ansprüche 1,3-7 * ---	1,3-7	
A	EP-A-0 505 893 (MERCK PATENT GMBH) * Ansprüche 1,3-7 * ---	1,3-7	
A,P	EP-A-0 574 846 (MERCK PATENT GMBH) * Ansprüche 1,3-7 * ---	1,3-7	
A,D	EP-A-0 400 974 (MERCK & CO. INC.) * Ansprüche 1,9 * -----	1,5	
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int.Cl.6)
			C07D
UNVOLLSTÄNDIGE RECHERCHE			
<p>Nach Auffassung der Recherchenabteilung entspricht die vorliegende europäische Patentanmeldung den Vorschriften des Europäischen Patentübereinkommens so wenig, daß es nicht möglich ist, auf der Grundlage einiger Patentansprüche sinnvolle Ermittlungen über den Stand der Technik durchzuführen.</p> <p>Vollständig recherchierte Patentansprüche: Unvollständig recherchierte Patentansprüche: Nicht recherchierte Patentansprüche: Grund für die Beschränkung der Recherche:</p> <p>Siehe Ergänzungsblatt C</p>			
Recherchesort		Abschlußdatum der Recherche	
BERLIN		22. März 1995	
		Prüfer	
		Hass, C	
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTEN			
X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur			
T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentedokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument * : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument			



EP 94 11 8416

-C-

Bemerkung: Obwohl der Anspruch 8
sich auf ein Verfahren zur Behandlung des
menschlichen/tierischen Körpers
(Diagnostizierverfahren, das am menschlichen/
tierischen Körper vorgenommen wird,) bezieht (Art. 52(4)EPU), wurde die
Recherche durchgeführt und gründete sich auf
die angeführten Wirkungen der Verbindung/
Zusammensetzung.